

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos

Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)

Diretrizes para a Avaliação de Produtos Bioterapêuticos Similares (PBSs)



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



Red PARF Documento Técnico No. 7

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos

Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)

Versión en español del documento adoptado por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre del 2009.

Traducción realizada por la Organización Panamericana de la Salud.

Revisión realizada por el Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Red PARF, en 2011.

El documento original en inglés se encuentra disponible en la Web de la OMS, en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/.

Diretrizes para a Avaliação de Produtos Bioterapêuticos Similares (PBSs)

Versão em português do documento adotado em outubro de 2009 pelo Comitê de Especialistas em Padronização Biológica da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Tradução realizada pela Organização Pan-americana da Saúde.

Revisão realizada pelos membros do Grupo de Trabalho de Produtos Biotecnológicos da Rede Pan-americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, Rede PARF, em 2011.

O documento em inglês encontrase disponível na Web da OMS no seguinte Link: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/.

Washington, DC
Junio del 2011 / Junho 2011



Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente
Organización Panamericana de la Salud. “Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)”.
Washington, D.C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico N° 7).

ISBN 978-92-75-07424-4

I Título

1. EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
2. EVALUACIÓN DE RESULTADOS DE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS
3. VIGILANCIA DE PRODUCTOS COMERCIALIZADOS
4. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA BIOMÉDICA

NLM QV 38

© Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2011

Se reservan todos los derechos. Esta publicación puede solicitarse a: *Pan American Health Organization, Area of Health Systems based on Primary Health Care, Medicines and Health Technologies, 525 23rd Street, NW, Washington, DC 20037, USA* [tel.: +(202) 974-3353; fax: +(202) 974-3610; email: pombomar@paho.org]. Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS, ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales, deben dirigirse a: *Knowledge Management and Communication*, a la dirección precitada [fax: +(202) 974-3652; email: pubrights@paho.org].

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Diseño y diagramación: Matilde E. Molina

Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente
Organização Pan-Americana da Saúde. “Diretrizes para a Avaliação de Produtos Bioterapêuticos Similares (PBSs)”. Washington, D.C.: OPAS, © 2011. (Rede PARF Documento Técnico N° 7).

ISBN 978-92-75-07424-4

I Título

1. EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA
2. AVALIAÇÃO DE RESULTADO DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS
3. VIGILÂNCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS
4. AVALIAÇÃO DA TECNOLOGIA BIOMÉDICA

NLM QV 38

© Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2011

Todos os direitos reservados. Esta publicação pode ser obtida em: *Pan American Health Organization, Area of Health Systems based on Primary Health Care, Medicines and Health Technologies, 525 23rd Street, NW, Washington, DC 20037, USA* [tel.: +(202) 974-3644; fax: +(202) 974-3610; email: parisijo@paho.org]. Pedidos para permissão de reprodução ou tradução das publicações da OPAS, tanto para venda como para distribuição não-comercial, devem ser dirigidos à *Knowledge Management and Communication*, na morada acima [fax: +(202) 974-3652, email: pubrights@paho.org].

As designações empregues e a apresentação do material nesta publicação não implicam a expressão de qualquer opinião por parte da OPAS no que se refere ao estatuto legal de qualquer país, território, cidade ou área ou as suas autoridades, nem relativamente às suas fronteiras ou limites. A referência a empresas ou a fabricantes de determinados produtos, não implica que estes sejam apoiados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza similar que não sejam mencionados. Exceptuando erros e omissões, os nomes dos produtos com marca registada são distinguidos com letras iniciais maiúsculas.

Todas as precauções sensatas foram tomadas pela OPAS para verificar a informação contida nesta publicação. No entanto, o material publicado está a ser distribuído sem qualquer tipo de garantia, quer expressa quer implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em quaisquer circunstâncias, a OPAS não será responsável por danos causados pelo seu uso.

Design e layout: Matilde E. Molina

Índice / Sumário

Versión en Español.....	1
Colaboradores de las traducciones	3
Antecedentes.....	4
1. Introducción	5
2. Objetivo	7
3. Ámbito de aplicación	8
4. Glosario	9
5. Consideraciones científicas y concepto para la autorización de comercialización (registro sanitario) de PBS	11
6. Principios clave para la autorización de comercialización (registro sanitario) de PBS	13
7. Producto bioterapéutico de referencia.....	14
8. Calidad	15
9. Evaluación no clínica.....	21
10. Evaluación clínica.....	24
11. Farmacovigilancia.....	33
12. Información de prescripción y etiquetado.....	34
13. Funciones y responsabilidades de las Autoridades Regulatoras Nacionales (ARN)	35
Autores y agradecimientos	36
Bibliografía.....	39
 Versão Português	 41
Contribuintes de traduções.....	43
Antecedentes.....	44
1. Introdução.....	45
2. Objetivo	47
3. Abrangência.....	48
4. Glossário	49
5. Considerações científicas e conceito para o registro de PBSs	51
6. Princípios importantes para o registro dos PBSs	53
7. Produto bioterapéutico de referência	54
8. Qualidade	55
9. Avaliação não-clínica.....	60
10. Avaliação clínica	63
11. Farmacovigilância.....	71
12. Informações de prescrição, rotulagem e bula	72
13. Funções e responsabilidades das ARNs	73
Autores e agradecimentos	74
Referências.....	76

Versión en Español

Colaboradores de las traducciones

El documento original en inglés, fue elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y adoptado en el año 2009 por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS “*Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*”. Posteriormente, en el año 2011, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó su traducción en los idiomas español y portugués.

La revisión de los términos técnicos incluidos en dichas traducciones, fue realizada por los miembros del grupo de trabajo de productos biotecnológicos (GT BIO), de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). La versión final del documento fue realizada y diagramada por Matilde E. Molina, perteneciente al Área de Servicios de Salud basados en Atención Primaria en Salud (HSS), de la OPS.

Integrantes del Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos (GT BIO):

Coordinador

- Marcelo Moreira, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ANVISA/Brasil

Miembros titulares

- Patricia Aprea, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT/Argentina
- Hans Vásquez, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, DIGEMID/Perú
- Gioconda Castillero, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas/Panamá
- Elwyn Griffiths, Health Canada/Canadá
- Junia Walcott, Ministry of Health/Trinidad y Tobago
- Olga L. Jacobo, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED/Cuba
- María T. Ibarz, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, INH “RR”/Venezuela
- José M. Cousiño, Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica/FIFARMA
- Néstor Annibali, Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas/ALIFAR

Miembros alternos

- Marcelo Moreira, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ANVISA/Brasil
- Patricia Carmona, Instituto de Salud Pública, ISP/Chile
- Ana B. Cordero, Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud/Guatemala
- Maryam Hinds, Drug Services/Barbados
- Valentina Carricarte, Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas/ALIFAR

Secretariado

- María L. Pombo, Proyecto de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (HSS/MT)/Organización Panamericana de la Salud

Agradecimientos especiales a la Dra. Dunia Pérez, del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” en Venezuela y a la Dra. Adriana Mendoza, de la Organización Panamericana de la Salud en Colombia, por sus comentarios y aportes a la versión en español del presente documento.

Antecedentes

El desarrollo de productos biotecnológicos¹ ha crecido extremadamente rápido debido a su importancia en la prevención, diagnóstico, control y tratamiento de enfermedades. Su regulación enfrenta nuevos desafíos en comparación con la regulación de medicamentos convencionales obtenidos por síntesis química.

En el año 2009, el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó el documento titulado “*Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*”².

Esta guía fue elaborada con el objeto de ofrecer recomendaciones generales para la autorización de un grupo de productos biotecnológicos, denominados por la OMS productos bioterapéuticos similares (PBS); basando su aprobación en la comprobación de su semejanza respecto de un producto de referencia previamente autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) correspondiente. El ámbito de aplicación de este documento está dirigido hacia productos bioterapéuticos bien establecidos y caracterizados, tales como las proteínas terapéuticas derivadas de la técnica del ADN recombinante (productos biotecnológicos).

Esta publicación presenta las versiones en español y portugués de dicha guía. Constituye el Documento Técnico N° 7 de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) y tiene por objeto facilitar la divulgación de su contenido en países de habla hispana y portuguesa de la Región de las Américas; de manera que dichas recomendaciones puedan ser adoptadas total o parcialmente, o ser empleadas como bases para el establecimiento de marcos normativos nacionales para la autorización de comercialización (registro sanitario) de productos biotecnológicos similares.

La elaboración del Documento Técnico N° 7 de la Red PARF ha sido posible gracias a la colaboración del grupo de trabajo de productos biotecnológicos (GT BIO), el cual dentro de sus objetivos y plan de trabajo establece el facilitar el acceso a nivel Regional de regulaciones de productos biotecnológicos disponibles. Este grupo inició sus actividades en el año 2010 y su misión está orientada a “*promover el desarrollo de la reglamentación de productos biotecnológicos en los países de la Región de las Américas, generando mecanismos más eficaces y armonizados para la regulación de esta categoría de medicamentos*”.

-
1. Los productos biotecnológicos son medicamentos que han sido obtenidos a partir de cultivos de células animales y cultivos microbianos. Constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN recombinante expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbianas, incluyendo a los productos obtenidos a través de la técnica de anticuerpos monoclonales. [Organización Panamericana de la Salud. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Primera edición. Washington D.C.: OPS; 1999. Disponible en: <http://paho.publisher.ingentaconnect.com/content/paho/paho999/1999/00000001/00000001.jsessionid=3dv5qfuf6lu.alice>].
 2. WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Geneva, 19-23 October, 2009. “*Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)*”. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/.

1. Introducción

Los productos bioterapéuticos ostentan un probado éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales. Sin embargo, su costo suele ser elevado, lo que limita el acceso de los pacientes, en particular en los países en desarrollo. Recientemente, la expiración de las patentes y/o la protección de los datos del primer grupo importante de productos bioterapéuticos innovadores han marcado el comienzo de una era de productos diseñados como “similares” a un producto bioterapéutico innovador con autorización para su comercialización (registro sanitario). La autorización de comercialización (registro sanitario) de estos productos depende en parte de la información sobre la seguridad y la eficacia de los productos innovadores autorizados previamente. La experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos innovadores deben contribuir al desarrollo de productos bioterapéuticos similares (PBS). Para describir estos productos, las diferentes jurisdicciones han acuñado diversos términos, tales como “*biosimilar products*”, “*follow-on protein products*” y “*subsequent entry biologics*”.

El término medicamento genérico es utilizado para describir los productos medicinales constituidos por pequeñas moléculas de origen químico, estructural y terapéuticamente equivalentes a un medicamento cuya patente y/o período de protección de datos han caducado. La demostración de la bioequivalencia del medicamento genérico con un producto de referencia suele ser generalmente adecuada y suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el producto de referencia. Sin embargo, este enfoque establecido para los medicamentos genéricos no resulta adecuado para el desarrollo, la evaluación y la autorización de los PBS, ya que los productos bioterapéuticos consisten en proteínas relativamente más grandes y complejas, y más difíciles de caracterizar. El desempeño clínico de los productos bioterapéuticos también puede verse muy influido por el proceso de fabricación, requiriéndose por ello algunos estudios clínicos para probar la seguridad y la eficacia de un determinado PBS.

La Organización Mundial de la Salud, como parte de su mandato de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos bioterapéuticos a nivel mundial, proporciona normas y estándares aceptados internacionalmente para la evaluación de estos productos (1-2). Las normas escritas establecidas por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica (ECBS en sus siglas en inglés) sirven de base para fijar requisitos nacionales en materia de producción, control de calidad y reglamentación global de los medicamentos biológicos. Así mismo, los Estándares Internacionales para la medición constituyen herramientas esenciales para determinar la potencia de los medicamentos biológicos a nivel mundial (3). A menudo son utilizados como estándares primarios para la calibración de los estándares secundarios, y estos últimos, a su vez, son utilizados en los ensayos biológicos.

En muchos países, existe cada vez más una amplia gama de PBS en desarrollo o ya autorizados y, en el 2007, la OMS reconoció formalmente la necesidad de elaborar directrices para su evaluación y reglamentación general (4). Este documento tiene por objeto proporcionar orientación para el desarrollo y la evaluación de estos productos bioterapéuticos. Sin embargo, estas recomendaciones constituirán un documento dinámico que continuará siendo desarrollado ajustándose al progreso del conocimiento y la experiencia científica.

Resulta esencial que el estándar que se establezca para la evidencia probatoria necesaria para sustentar las decisiones de autorización de los PBS permitan acreditar que el producto reúne niveles aceptables de calidad, seguridad y eficacia para garantizar la salud pública. Así mismo, es esperable que la elaboración de los requerimientos y las consideraciones relacionados con los datos necesarios para la autorización de estos productos facilite el desarrollo y el acceso a productos bioterapéuticos de calidad, seguridad y eficacia garantizadas a precios más asequibles a nivel mundial. En la mayoría de los casos, su autorización será evaluada caso por caso, pudiendo variar la cantidad de datos requeridos solicitados por una determinada Autoridad Reguladora Nacional (ARN). No obstante ello, se espera que una guía que contemple los principios científicos a ser aplicados para la evaluación de los PBS, ayude a armonizar los requisitos a nivel mundial, facilite y acelere su aprobación y asegure la calidad, seguridad y eficacia de estos productos. Es importante resaltar que los productos bioterapéuticos que no demuestren ser similares a un producto bioterapéutico de referencia (PBR) en los términos establecidos en estas recomendaciones, no deberían describirse como “similares”, ni denomi-

narse PBS. Tales productos podrían ser autorizados mediante los procesos habituales que utilizan un conjunto más extenso de datos clínicos y no clínicos, o una solicitud de autorización o registro sanitario completa.

Se ha reconocido la necesidad de que las autoridades nacionales definan diferentes aspectos importantes asociados con el uso de los PBS, entre ellos:

- aspectos relacionados a la propiedad intelectual;
- intercambiabilidad y sustitución de PBS con PBR; y
- etiquetado (rotulado) y la información sobre prescripción.

Por consiguiente, los aspectos citados en el párrafo anterior no han sido desarrollados en este documento.

2. Objetivo

La intención de este documento es establecer principios guía adecuados a nivel mundial para la autorización de los productos bioterapéuticos que sean presentados como similares a otros productos bioterapéuticos de calidad, seguridad y eficacia garantizadas que hayan sido autorizados mediante un expediente registro sanitario completo. Sobre la base de la similaridad comprobada, la autorización de comercialización (registro sanitario) de un PBS dependerá, en parte, de los datos clínicos y no clínicos generados con un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado (PBR). Estas recomendaciones pueden ser adoptadas en su totalidad o parcialmente a nivel mundial por las ARN, o ser utilizadas como base para establecer marcos normativos nacionales para la autorización de comercialización o registro sanitario de estos productos.

3. Ámbito de aplicación

Esta guía es aplicable a productos bioterapéuticos bien definidos y caracterizados, tales como las proteínas terapéuticas derivadas de ADN recombinante.

Las vacunas, los productos derivados del plasma y sus análogos recombinantes han sido excluidos del alcance de este documento. Las guías y recomendaciones de la OMS relacionadas con estos productos se encuentran disponibles en la siguiente página web: <http://www.who.int/biologicals/areas/en>.

4. Glosario

Las siguientes definiciones se aplican a los términos utilizados en estas recomendaciones aunque pueden tener significados distintos en otros contextos.

comparación en igualdad de condiciones

Comparación directa de las propiedades del PBS con el PBR en el mismo estudio.

ejercicio de comparabilidad

Comparación en igualdad de condiciones entre un producto bioterapéutico y un producto bioterapéutico innovador previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similaridad en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

equivalente

Igual o prácticamente idéntico en cuanto al parámetro estudiado. Se considera que dos productos medicinales tienen una eficacia equivalente cuando presentan una eficacia similar (ni mayor ni menor) y las diferencias observadas no tienen relevancia clínica.

principio activo

El ingrediente farmacéutico activo y las moléculas asociadas que pueden formularse posteriormente, con los excipientes, para producir el medicamento. Puede estar compuesto por el producto deseado, las sustancias relacionadas con el producto, y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso. También puede contener otros componentes, tales como soluciones amortiguadoras.

farmacovigilancia

La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, el conocimiento y la prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con el medicamento.

impureza

Cualquier componente presente en el principio activo o el medicamento que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o el excipiente incluidos los componentes amortiguadores. Puede estar relacionada con el proceso de producción o con el producto.

inmunogenicidad

La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitarias (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).

medicamento

Un tipo de producto farmacéutico que contiene un principio activo, generalmente asociado a excipientes.

medicamento genérico

Un medicamento genérico contiene el mismo ingrediente farmacéutico activo y es bioequivalente a un medicamento innovador (comparador). Dado que los medicamentos genéricos son idénticos en lo que se refiere al principio activo, la dosis, la potencia, la vía de administración, la seguridad, la eficacia y la indicación de uso, pueden sustituir al producto innovador.

no inferior

Clínicamente no inferior al innovador (comparador) para el parámetro estudiado. Un ensayo clínico de no inferioridad es aquel que tiene como objetivo primario demostrar que la respuesta del producto sujeto a investigación no es clínicamente inferior a la obtenida con el comparador dentro de un margen especificado previamente.

producto bioterapéutico bien establecido

Producto bioterapéutico bien establecido es aquel que ha sido comercializado durante un período de tiempo apropiado, con calidad, eficacia y seguridad comprobadas.

producto bioterapéutico de referencia (PBR)

Un producto bioterapéutico de referencia es el utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto bioterapéutico similar, a fin de demostrar su similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia. Sólo un producto innovador que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo puede ser utilizado como PBR. El término no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.

producto bioterapéutico similar (PBS)

Producto bioterapéutico similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia (PBR) autorizado previamente.

producto innovador

Medicamento que ha sido autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) sobre la base de un expediente completo de registro; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

similaridad

Ausencia de diferencias relevantes en cuanto al parámetro estudiado.

5. Consideraciones científicas y concepto para la autorización de comercialización (registro sanitario) de PBS

El marco normativo para la autorización de la comercialización de medicamentos genéricos está bien establecido en la mayoría de los países. La demostración de la similitud estructural y la bioequivalencia del medicamento genérico en relación con el producto de referencia resulta adecuada para inferir (concluir) la equivalencia terapéutica entre el producto genérico y el producto de referencia. Sin embargo, este esquema se considera inapropiado para la autorización de los PBS, ya que los productos bioterapéuticos generalmente se componen de entidades relativamente más grandes y complejas, que resultan más difíciles de caracterizar. Así mismo los PBS son fabricados y controlados de acuerdo a su propio desarrollo, ya que el fabricante de un PBS generalmente no suele tener acceso a toda la información necesaria sobre la fabricación del producto innovador. Sin embargo, pequeñas diferencias en el proceso de fabricación pueden afectar a la farmacocinética, la farmacodinamia, la eficacia o la seguridad de los productos bioterapéuticos. Es por ello, que existe acuerdo en que el método habitualmente utilizado para autorizar los medicamentos genéricos, considerando únicamente estudios de bioequivalencia, no resulta científicamente apropiado para la autorización de los PBS.

La toma de decisiones para la autorización de comercialización (registro sanitario) de los PBS debería estar basada en evidencias científicas. Es responsabilidad del fabricante de un PBS el aportar la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. Como en cualquier programa de desarrollo de medicamentos, el desarrollo de un PBS comprende un enfoque escalonado que debe comenzar con la caracterización y la evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios no clínicos y clínicos. La caracterización completa y la comparación a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción de datos en el desarrollo no clínico y clínico. Si se observan diferencias entre el PBS y el PBR en cualquier fase, las razones subyacentes de esas diferencias deben ser investigadas. Las diferencias observadas deben ser siempre explicadas y justificadas y pueden requerir la aportación de datos adicionales (por ejemplo, datos relativos a la seguridad).

Además de los datos de calidad, los PBS requieren la aportación de datos no clínicos y clínicos generados con el propio producto. La cantidad de datos no clínicos y clínicos considerados necesarios dependerá del producto o la clase de productos, del grado de caracterización posible asumido mediante el empleo de métodos analíticos de última generación, de las diferencias observadas o potenciales entre el PBS y el PBR, y de la experiencia clínica con esa clase de productos (por ejemplo, cuestiones de seguridad o inmunogenicidad para una indicación específica). De lo expuesto resulta claramente necesario un enfoque de caso por caso para cada clase de producto.

Un PBS tiene como propósito el ser similar a un producto bioterapéutico autorizado para el cual existe evidencia substancial de su seguridad y eficacia. La posibilidad de que un PBS pueda ser autorizado sobre la base de datos no clínicos y clínicos reducidos, depende de la comprobación de su similaridad con un PBR apropiado mediante un ejercicio de comparabilidad. Los fabricantes deben demostrar un total conocimiento de su producto, consistencia y robustez del proceso de fabricación, y presentar un expediente completo de calidad que incluya la caracterización completa del producto. El ejercicio de comparabilidad entre el PBS y el PBR en cuanto a la calidad representa un elemento adicional al “tradicional” expediente completo de calidad. Por ello, la reducción de los requerimientos de datos sólo es posible para los aspectos no clínicos y/o clínicos del programa de desarrollo. La forma farmacéutica y la vía de administración del PBS deben ser las mismas que las del PBR.

Los estudios deben ser de tipo comparativo y emplear estrategias (métodos) que sean suficientemente sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el PBS y el PBR. Los principales estudios clínicos deben utilizar la formulación definitiva derivada del material correspondiente al proceso final del PBS. De lo

contrario, se requerirán datos probatorios adicionales de la comparabilidad para demostrar que el PBS que se va a comercializar es equivalente al utilizado en los principales estudios clínicos.

Si la similaridad entre el PBS y el PBR ha podido ser demostrada en forma convincente, el PBS puede ser autorizado para su uso en otras indicaciones clínicas del PBR que no hayan sido directamente puestas a prueba en los ensayos clínicos, en la medida que el fabricante proporcione una justificación científica apropiada para ese tipo de extrapolación (véase la sección 10.7). Si durante el ejercicio de comparabilidad fueran observadas diferencias significativas entre el PBS y el PBR elegido, ello sería un indicio de que los productos no son similares pudiendo ser necesario requerirse la aportación de mas datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización de comercialización (registro sanitario).

Ejercicio de comparabilidad

El ejercicio de comparabilidad de un PBS está diseñado para demostrar que éste tiene atributos de calidad muy similares cuando es comparado con el PBR. Sin embargo, también incluye estudios no clínicos y clínicos para proporcionar un conjunto integrado de datos comparables. Los datos de comparabilidad en cuanto a calidad se pueden considerar como un conjunto de datos adicionales a los que normalmente se requieren para un producto innovador desarrollado como un producto nuevo e independiente. Esta es la base para reducir los requisitos de datos no clínicos y clínicos.

Aunque las comparaciones en materia de calidad se efectúan en diversos puntos de la solicitud o el expediente de calidad, se debe distinguir entre los requisitos de datos de calidad habituales y los presentados como parte de los ejercicios de comparabilidad. Podría ser de utilidad presentarlos como una sección distinta del módulo de calidad.

6. Principios clave para la autorización de comercialización (registro sanitario) de PBS

- a. El desarrollo de un PBS involucra uno o más ejercicios de comparabilidad escalonados que comienzan con la comparación de las características de calidad del PBS y el PBR. Demostrar la similaridad de un PBS con un PBR en cuanto a calidad constituye un requisito previo para la reducción del conjunto de datos no clínicos y clínicos requeridos para el otorgamiento de autorizaciones. Después de cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, debe evaluarse la decisión de seguir adelante con el desarrollo del PBS.
- b. La base para la autorización de un producto como PBS depende de la demostración de su similaridad con un PBR adecuado en cuanto a parámetros de calidad, no clínicos y clínicos. La decisión de autorizar un producto como PBS se debe basar en la evaluación del conjunto de datos para cada uno de estos parámetros.
- c. Si se observan diferencias relevantes en los estudios de calidad, no clínicos o clínicos, es probable que el producto no satisfaga los requisitos de un PBS y en consecuencia es posible que se requiera ampliar el conjunto de datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización. Estos productos, tal como se encuentra definido en estas recomendaciones no deben ser considerados PBS.
- d. Si los ejercicios o estudios de comparabilidad con el PBR no son llevados a cabo durante todo el proceso de desarrollo, tal como se encuentra descrito en las recomendaciones de este documento, el producto final no puede ser denominado PBS.
- e. Los PBS no son “medicamentos genéricos” y, por tanto, muchas de las características asociadas con el proceso de autorización no son por lo general aplicables.
- f. Igual que con otros productos bioterapéuticos, los PBS requieren de un seguimiento regulatorio efectivo para gestionar sus riesgos potenciales y potenciar al máximo sus beneficios.

7. Producto bioterapéutico de referencia

La información completa sobre el PBR proporciona la base para establecer el perfil de seguridad, calidad y eficacia con que se compara el PBS. El PBR también proporciona la base para determinar la dosis y la vía de administración, y es utilizado en los estudios de comparabilidad requeridos para sustentar la solicitud de autorización (registro sanitario). La demostración de un nivel aceptable de similaridad entre el PBS y el PBR proporciona la justificación para la utilización de un conjunto reducido de datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización de la comercialización del PBS. En consecuencia, el PBR es esencial para la autorización de un PBS.

Para sustentar la autorización de un PBS, se debe demostrar la similaridad del PBS con el PBR mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el PBR. A lo largo de todo el ejercicio de comparabilidad se debe usar el mismo PBR.

La elección de un PBR es de importancia fundamental para la evaluación del PBS. El fabricante del PBS, debe justificar la elección de un determinado PBR en la solicitud de autorización. Tradicionalmente, las ARN han requerido la utilización de un producto de referencia autorizado a nivel nacional para el registro sanitario de los medicamentos genéricos. Esta práctica puede que no sea factible en los países que no cuentan con PBR autorizados. Puede que sea necesario entonces que las ARN consideren la posibilidad de establecer criterios adicionales para valorar si es aceptable utilizar un PBR autorizado o suministrado en otros países. Uno de los factores que deberá ser considerado en ese caso es el uso de productos de referencia de eficacia y seguridad comprobada en una determinada población. Otro parámetro a tener en cuenta podrá ser la experiencia de comercialización además de la duración y el uso comercial.

Consideraciones que se deben tener en cuenta para la elección de un producto bioterapéutico de referencia

Dado que la elección de un PBR es esencial para el desarrollo de un PBS, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- El PBR debe haber sido comercializado durante un tiempo apropiado y tener un volumen de comercialización tal que la demostración de similaridad a este producto ponga de relevancia un cuerpo sustancial de datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia.
- El fabricante debe demostrar que el PBR elegido es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización del PBS.
- El PBR debe haber sido autorizado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficacia. Por consiguiente, un PBS no debe considerarse elegible como PBR.
- Debe emplearse el mismo PBR en todo el proceso de desarrollo del PBS (es decir, en la comparación de calidad y en los estudios no clínicos y clínicos).
- Se debe demostrar la similaridad entre el principio activo del PBS y el PBR.
- La forma farmacéutica y la vía de administración del PBS deben ser las mismas que las del PBR.
- Se deben tener en cuenta los siguientes factores en la elección de un PBR comercializado en otra jurisdicción.
- El PBR debe estar autorizado y comercializado ampliamente en otra jurisdicción que cuente con un marco normativo y principios bien establecidos, y con una experiencia considerable en la evaluación de productos bioterapéuticos y actividades de farmacovigilancia.
- La aceptación de un PBR para la evaluación de un PBS en un país no implica su aprobación por parte de la ARN para que sea utilizado en ese país.

8. Calidad

Con objeto de poder reducir el volumen de datos no clínicos y clínicos requeridos para la autorización del PBS, es imprescindible llevar a cabo una comparación de calidad que demuestre la similaridad molecular entre el PBS y el PBR, tal que permita justificar la predicción de que el perfil de seguridad y eficacia clínica del PBR también puede aplicarse al PBS. Idealmente, el desarrollo de un PBS debe incluir la caracterización cuidadosa de varios lotes representativos del PBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto muy similar al PBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes; es decir, en todos los atributos del producto que puedan repercutir en el desempeño clínico. En general, un PBS es obtenido a partir de un banco maestro de células distinto e independiente utilizando procesos de fabricación y control independientes. Estos deben ser seleccionados y diseñados de manera que satisfagan los criterios necesarios de comparabilidad. Tanto para el principio activo como para el medicamento, siempre se requiere un expediente completo de calidad que cumpla con las normas requeridas por la ARN para los productos innovadores.

El mayor conocimiento de la relación entre las propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y biológicas del producto y sus resultados clínicos facilitará el desarrollo de un PBS. Dada la naturaleza heterogénea de las proteínas (especialmente las que presentan extensas modificaciones postraslacionales, como las glucoproteínas), las limitaciones de algunas técnicas analíticas y la naturaleza generalmente impredecible de las consecuencias clínicas de las diferencias menores en sus propiedades estructurales o fisicoquímicas, el ejercicio de la comparabilidad deberá llevarse a cabo independientemente para cada producto. Por ejemplo, la oxidación de determinados residuos de metionina en una proteína tal vez no repercuta en su actividad clínica, mientras que en otra proteína puede reducir significativamente su actividad biológica intrínseca, o puede aumentar su inmunogenicidad. Por lo tanto, se deberían evaluar las diferencias de los niveles de oxidación de la metionina en el PBR y el PBS y, si se detectan diferencias, evaluar y analizar su importancia clínica. Con objeto de establecer la similaridad, el fabricante debe llevar a cabo una caracterización completa fisicoquímica y biológica del PBS mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el PBR. Se deben evaluar todos los aspectos de la calidad y la heterogeneidad del producto (véase más adelante el apartado correspondiente a la caracterización).

Un alto grado de similaridad entre el PBS y el PBR constituye la base para reducir los requisitos no clínicos y clínicos para la autorización. Sin embargo, es probable que puedan encontrarse algunas diferencias, por ejemplo, diferencias indebidas a impurezas o excipientes. Estas diferencias deben ser evaluadas en cuanto a su posible potencial impacto en la seguridad y la eficacia clínicas del PBS y aportar la justificación correspondiente, por ejemplo, resultados de estudios propios o datos bibliográficos, con el objeto de que tales diferencias puedan ser consideradas. Las diferencias de relevancia clínica desconocida, en particular aquellas relacionadas con la seguridad, tal vez tengan que ser abordadas mediante estudios adicionales pre o pos comercialización. Las diferencias en los atributos de calidad que puedan repercutir en la actividad clínica influirán en la valoración de la conveniencia de que el producto se denomine “PBS”. Por ejemplo, si se observan diferencias en los perfiles de glicosilación que alteran la biodistribución del producto, modificando con ello el esquema de dosificación, el producto no podrá considerarse como un PBS. Otras diferencias entre el PBS y el PBR podrían ser consideradas aceptables, no requiriéndose evaluaciones adicionales no clínicas o clínicas. Por ejemplo, podría ser previsible que una proteína terapéutica con niveles bajos de agregados protéicos ostentara un mejor perfil de seguridad que el PBR y no necesitaría una evaluación clínica adicional. De la misma manera, si se tuviese conocimiento y estuviese suficientemente documentada la heterogeneidad de los aminoácidos terminales del PBR, sin que ello afectare la bioactividad, la distribución, o la inmunogenicidad del PBR u otros productos similares de su clase, es probable que no sea necesario llevar a cabo estudios adicionales de seguridad o eficacia sobre la base de esta heterogeneidad del PBR y el PBS.

El fabricante del PBS, al no disponer de un principio activo para el PBR, generalmente empleará un medicamento comercial para realizar el ejercicio de comparabilidad. El medicamento comercial, por definición, será una forma farmacéutica final que contendrá el(los) principio(s) activo(s) formulado(s) con excipientes. Se debe verificar que estos no interfieran con los métodos analíticos y puedan repercutir en los resultados de los

ensayos. Si para caracterizar el principio activo del PBR, resultare necesario purificarlo a partir de un medicamento formulado de referencia, deberán llevarse a cabo estudios que demuestren que la heterogeneidad del producto y los atributos relevantes de la fracción activa no se ven afectados por el proceso de aislamiento. El enfoque empleado para aislar y comparar el PBS con el PBR debe estar justificado y demostrar con datos que es apropiado para la finalidad propuesta. Siempre que sea posible, el producto debe someterse a prueba con y sin manipulación.

8.1. Proceso de fabricación

La fabricación de un PBS se debe basar en un proceso de producción diseñado integralmente y que tenga en cuenta todas las recomendaciones pertinentes. El fabricante debe demostrar la consistencia y la robustez del proceso de fabricación mediante la implementación de Buenas Prácticas de Fabricación (5), procedimientos modernos de control y garantía de la calidad, controles en proceso y validación de procesos. El proceso de fabricación debe cumplir con las mismas normas requeridas por las ARN para los productos innovadores. El proceso de fabricación debe ser optimizado para reducir al mínimo las diferencias entre el PBS y el PBR con objeto de:

- a) reducir tanto como sea posible los requisitos de pruebas clínicas del PBS con base en los antecedentes clínicos del PBR y
- b) minimizar cualquier impacto predecible en materia de seguridad y eficacia clínicas del producto.

Algunas diferencias entre el PBS y el PBR son esperables y pueden ser consideradas aceptables, con la condición de que se justifique apropiadamente que no repercuten en el desempeño clínico.

Se entiende que un fabricante que desarrolla un PBS no tiene acceso a los detalles confidenciales del proceso de fabricación del PBR, de tal manera que el proceso seguido será diferente del proceso autorizado para el PBR (a menos que exista un acuerdo contractual con el fabricante del PBR). El proceso de fabricación de un PBS debe emplear conocimientos científicos y tecnología de vanguardia para lograr un PBS de alta calidad que sea lo más similar posible al PBR. Ello incluirá la amplia evaluación del PBR antes de elaborar el proceso de fabricación del PBS. El fabricante del PBS debe recopilar toda la información disponible del PBR en cuanto al tipo de célula huésped, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleado para su comercialización. Si corresponde, a continuación, el fabricante del PBS debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto basado en la evidencia disponible proveniente de información pública, experiencia y sobre la experiencia en el uso previo del PBR. Se alienta al fabricante del PBS a que aplique estos conocimientos en el diseño del proceso de fabricación. La justificación para la aceptación de estas diferencias se debe basar en datos experimentales científicos y clínicos consolidados, ya sea que correspondan al PBS o al PBR.

Por lo general, el producto se debe expresar y producir en el mismo tipo de células huésped que el PBR (por ejemplo, *E. coli*, células CHO, etc.) para reducir al mínimo la posibilidad de cambios importantes en los atributos esenciales de calidad de la proteína y evitar la introducción de ciertos tipos de impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, proteínas de las células huésped, endotoxinas, mananos de levaduras) que pudieran repercutir en los resultados clínicos y la inmunogenicidad. El tipo de células huésped para la fabricación del PBS solo se debe cambiar si el fabricante puede demostrar convincentemente que la estructura de la molécula no se verá afectada o que el perfil clínico del producto no cambiará. Por ejemplo, la somatropina producida en células de levadura parece tener características similares a la somatropina expresada en *E. coli*. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el uso de un tipo diferente de células huésped no será factible para las glicoproteínas, ya que los perfiles de glicosilación varían significativamente entre los diferentes tipos de células huésped.

Siempre debe proporcionarse una descripción y conjunto de datos completos que describa el proceso de fabricación, comenzando con el desarrollo de los vectores de la expresión y los bancos de células, el cultivo celular / fermentación, la recolección (cosechas), las reacciones de purificación y modificación, el proceso de llenado del granel o del producto final y el almacenamiento. Deben encontrarse documentados los estudios de desarrollo realizados para establecer y validar la forma farmacéutica, la formulación, el sistema de cierre del

envase (incluida su integridad para prevenir la contaminación microbiana) y las instrucciones de uso (véanse las recomendaciones relevantes, como las de la Conferencia Internacional de Armonización, ICH por sus siglas en inglés).

8.2. Caracterización

Se debe llevar a cabo la caracterización cuidadosa tanto del PBR como del PBS mediante el uso de técnicas analíticas bioquímicas, biofísicas y biológicas adecuadas de última generación. Se deben facilitar detalles del(los) principio(s) activo(s) (es decir, del producto deseado), en cuanto a las estructuras primaria y de alto orden, las modificaciones postraslacionales (incluyendo pero no limitándose a las glicoformas), la actividad biológica, la pureza, las impurezas, las sustancias (variantes) relacionadas con el producto (activo) y las propiedades inmunoquímicas, si corresponde.

Cuando se lleva a cabo un ejercicio de comparabilidad, se requiere de la realización de estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el PBS y el PBR. Las estructuras primarias del PBS y el PBR deben ser idénticas.

Si se observan diferencias entre el PBS y el PBR, se debe evaluar su posible repercusión en la seguridad y la eficacia del PBS. Se deben considerar con antelación los límites predefinidos. La evaluación de los resultados debe incluir la investigación de las diferencias observadas entre el PBS y el PBR. Esta determinación se basará en el conocimiento de la relación existente entre los atributos de calidad del producto y la actividad clínica del PBR y los productos relacionados, los antecedentes clínicos del PBR y las diferencias entre lotes comerciales del PBR. Por ejemplo, se deben justificar atributos de calidad tales como la composición y el perfil de glicosilación, la actividad biológica que está relacionada con la actividad clínica, y la capacidad de unión al receptor.

Al llevar a cabo una determinación de la similaridad, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica empleada para caracterizar el producto (por ejemplo, los límites de sensibilidad y el poder de resolución). Se deben proporcionar datos brutos representativos para todos los métodos analíticos complejos (por ejemplo, reproducciones de geles de alta calidad, cromatogramas, etc.) además de los datos aportados en tablas que resuman el conjunto completo de datos y muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización llevados a cabo con el PBS y el PBR.

Cuando se lleva a cabo el ejercicio de comparabilidad, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

8.2.1. *Propiedades fisicoquímicas*

La caracterización fisicoquímica debe incluir la determinación de las estructuras primaria y de alto orden (secundaria, terciaria, cuaternaria) mediante métodos analíticos apropiados (por ejemplo, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, RMN) y otras propiedades biofísicas. En las proteínas existe un grado inherente de heterogeneidad estructural como consecuencia del proceso de biosíntesis, de tal manera que el PBR y el PBS probablemente contengan una mezcla de formas postraduccionales modificadas. Se deben llevar a cabo los esfuerzos apropiados para investigar, detectar y cuantificar estas formas.

8.2.2. *Actividad biológica*

La actividad biológica es la facultad o capacidad específica del producto de lograr un efecto biológico definido. Se utiliza para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y constituye un requisito para la caracterización y el análisis por lotes. Lo ideal es que el análisis biológico refleje el mecanismo de acción de la proteína y sirva por lo tanto de vínculo con la actividad clínica. Un análisis biológico constituye una medida de la calidad de la “función” del producto protéico y se puede usar para determinar si una variante del producto tiene el nivel apropiado de actividad (es decir, una sustancia relacionada con el producto) o es inactivo (y por consiguiente se define como impureza). El análisis biológico también complementa los análisis fisicoquímicos al confirmar la correcta estructura de alto orden de la molécula. Por tanto, el uso de uno o más análisis biológicos relevantes de precisión y exactitud apropiadas constituye un procedimiento importante para confirmar la ausencia de una diferencia funcional significativa entre el PBS y el PBR.

Cuando se trata de un producto con múltiples actividades biológicas, los fabricantes deben realizar, como parte de la caracterización del producto, un conjunto de análisis funcionales relevantes diseñados para evaluar las distintas actividades del producto. Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de fijación a un receptor. En estos casos, los fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales relevantes del PBS y el PBR.

La potencia es la medida cuantitativa de la actividad biológica. Como parte de la especificación de un principio activo y/o medicamento se debe llevar a cabo un análisis relevante y validado de su potencia. Los resultados del análisis de la potencia se deben proporcionar y expresar en unidades de actividad. Si es posible (por ejemplo, en análisis bioquímicos *in vitro*, como los análisis enzimáticos o los análisis de fijación), los resultados se pueden expresar como actividades específicas (por ejemplo, unidades/mg de proteína). Los análisis deben ser calibrados contra un patrón nacional o internacional o un reactivo de referencia, cuando éstos se encuentren disponibles y resulten apropiados. La OMS proporciona estándares internacionales y reactivos de referencia, que sirven como fuentes de referencia de la actividad biológica definida expresada en una unidad internacional (UI). Los estándares internacionales y los reactivos de referencia están diseñados para la calibración de los estándares de referencia nacionales (http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/). Por consiguiente, para determinar la potencia, se deben usar los patrones internacionales o nacionales y los reactivos de referencia y expresar los resultados en UI, no debiendo ser utilizados como PBR durante el ejercicio de comparabilidad.

Los análisis biológicos pueden usarse para otros fines distintos a la determinación de la potencia. Por ejemplo, la realización de un análisis biológico relevante resulta esencial para determinar si los anticuerpos que se desarrollan como respuesta al producto tienen una actividad neutralizante que pueda impactar en la actividad biológica del producto y/o sus contrapartes endógenas, de estar presentes (véase la sección 10.6).

8.2.3. Propiedades inmunoquímicas

Cuando las propiedades inmunoquímicas forman parte de la caracterización (por ejemplo, en el caso de anticuerpos o productos basados en anticuerpos), el fabricante debe confirmar que el PBS es equivalente al PBR en cuanto a su especificidad, afinidad, cinética de unión y funcionalidad del Fc, si corresponde.

8.2.4. Impurezas

Dado el limitado acceso a toda la información necesaria sobre el proceso de fabricación y sobre el principio activo biológico del producto innovador, se admite que la evaluación de la similitud de los perfiles de impureza del PBS y el PBR será generalmente difícil. No obstante ello, es preciso detectar y cuantificar mediante tecnología de vanguardia las impurezas relacionadas con el proceso y el producto y compararlas entre el PBS y el PBR. Es previsible que existan algunas diferencias ya que las proteínas se producen mediante diferentes procesos de fabricación. Si se observan diferencias significativas en el perfil de impureza entre el PBS y el PBR, se debe evaluar su posible repercusión en la eficacia y la seguridad, incluida la inmunogenicidad. Es fundamental contar con técnicas de análisis apropiadas para las impurezas relacionadas con el proceso, específicas para la línea celular empleada en la producción.

8.3. Especificaciones

Las especificaciones se emplean para comprobar en forma rutinaria la calidad del principio activo biológico y del medicamento, más que para su caracterización total. Igual que con cualquier otro producto biotecnológico, las especificaciones de un PBS se deben determinar según lo descrito en las recomendaciones y las monografías establecidas, en caso de que existan. Es preciso señalar que las monografías farmacopéicas pueden proporcionar únicamente un conjunto mínimo de requisitos para un producto particular y podrían ser requeridos otros parámetros de prueba adicionales. Se debe proporcionar y justificar la referencia a los métodos analíticos empleados y los límites aceptables para cada parámetro de prueba del PBS. Se deben validar todos los métodos analíticos a los que se hace referencia en la especificación; debiendo estar documentada la validación correspondiente.

Las especificaciones de un PBS no serán las mismas que las del PBR, ya que tanto los procesos de fabricación como los procedimientos analíticos y los laboratorios encargados de realizar los análisis serán diferentes. No obstante ello, las especificaciones deben captar y controlar los atributos importantes de calidad del PBR de los que se tenga conocimiento (por ejemplo, identidad correcta; pureza, potencia; heterogeneidad molecular en cuanto al tamaño, carga e hidrofobicidad, si fuera pertinente; grado de sialilación; número de cadenas polipeptídicas individuales; glicosilación de un dominio funcional; niveles de agregación; impurezas tales como proteínas de células huésped y ADN); la determinación de las especificaciones se debe basar en la experiencia del fabricante en relación con el PBS (por ejemplo, los antecedentes de fabricación; la capacidad de análisis; el perfil de seguridad y eficacia del producto) y los resultados experimentales obtenidos mediante los ensayos y la comparación entre el PBS y el PBR. Para determinar las especificaciones se deben emplear lotes suficientes de PBS. El fabricante debe demostrar, siempre que sea posible, que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente mayores que el margen de variabilidad del PBR durante su período de vida útil, a menos que lo justifique.

8.4. Técnicas analíticas

Aunque la capacidad de los métodos analíticos para caracterizar las proteínas se ha incrementado extraordinariamente en las últimas décadas, todavía existen obstáculos para caracterizar completamente los productos bioterapéuticos complejos. Es necesaria una batería de análisis de vanguardia para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de los productos. Los métodos empleados deben separar y analizar diferentes variantes del producto con base en las diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas proteicas. Por ejemplo, PAGE, cromatografía de intercambio iónico, isoelectroenfoque, electroforesis capilar, son todas técnicas de separación de las proteínas basadas en la carga, pero la llevan a cabo en condiciones diferentes y con base en propiedades fisicoquímicas diferentes. Como consecuencia, puede ser que un método detecte variantes que otro método no detecte. La investigación de la comparabilidad debe ser lo más amplia posible para reducir al mínimo la posibilidad de diferencias no detectadas entre el PBR y el PBS que puedan repercutir en la actividad clínica. Al llevar a cabo una determinación de la similaridad entre un PBS y un PBR, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica (por ejemplo, los límites de sensibilidad o la capacidad resolutive).

La medición de los atributos de calidad en los estudios de caracterización (a diferencia de lo que concierne a las especificaciones) no requiere necesariamente la realización de análisis validados, pero deben ser análisis científicamente consistentes y calificados; es decir, deben proporcionar resultados significativos y fiables. Los métodos usados para medir los atributos de calidad para la liberación de los lotes deben validarse de conformidad con las recomendaciones pertinentes, según corresponda. En la solicitud de autorización, se debe proporcionar una descripción completa de las técnicas analíticas empleadas para la liberación y la caracterización del producto.

8.5. Estabilidad

Los estudios de estabilidad deben cumplir las directrices pertinentes de la ARN. Se deben llevar a cabo estudios para mostrar los métodos de liberación y caracterización que son indicadores de la estabilidad del producto. En general, los estudios de estabilidad se deben resumir en un formato apropiado, tal como tablas, y deben incluir resultados de estudios de degradación acelerada y en diversas condiciones de estrés (por ejemplo, temperatura, luz, humedad, agitación mecánica). Los estudios de estabilidad acelerada constituyen un elemento importante de la determinación de la similaridad entre un PBS y un PBR ya que pueden revelar propiedades de un producto de otro modo ocultas que justifiquen una evaluación adicional. También son importantes para determinar las vías de degradación de un producto proteico. Los resultados obtenidos a partir de los estudios de estabilidad acelerada pueden indicar la necesidad de controles adicionales en el proceso de fabricación y durante el transporte y el almacenamiento del producto para garantizar su integridad. Los estudios de estabilidad acelerada en igualdad de condiciones que comparan el PBS con el PBR sirven para determinar la similaridad de los productos al mostrar un perfil de degradación comparable. Sin embargo, actualmente, las pruebas de estrés llevadas a cabo comparativamente no proporcionan un valor añadido. En la solicitud de autorización se deben proporcionar datos brutos representativos que muestren los perfiles de degradación del

producto. Los datos de estabilidad deben servir de apoyo a las conclusiones con respecto a las condiciones de almacenamiento y transporte recomendadas y el período de vida útil para el principio activo, el medicamento y los productos intermedios del proceso, que pueden almacenarse durante períodos significativos. Los estudios de estabilidad del principio activo se deben llevar a cabo con envases y en condiciones que sean representativos de los reales. Los estudios de estabilidad del medicamento se deben llevar a cabo utilizando el sistema de envasado y cierre previsto para ese medicamento. Los estudios de estabilidad realizados al tiempo y temperatura reales permitirán determinar las condiciones de almacenamiento autorizadas y el periodo de caducidad del producto. Estos pueden ser los mismos que los del PBR, o ser distintos.

9. Evaluación no clínica

La parte no clínica de las recomendaciones aborda la evaluación farmacotoxicológica del PBS. La determinación de la seguridad y la eficacia de un PBS requieren generalmente de la obtención de algunos datos no clínicos sobre el producto.

9.1. Consideraciones generales

La demostración de un alto grado de similaridad molecular entre el PBS y el PBR debe reducir significativamente la necesidad de estudios no clínicos puesto que el PBR ya contará con antecedentes clínicos significativos. Los estudios no clínicos se deben llevar a cabo utilizando la formulación final del PBS propuesta para su uso clínico, a no ser que se justifique hacerlo de otra forma.

El diseño de un programa apropiado de estudio no clínico requiere una clara comprensión de las características del producto. Los resultados de los estudios de caracterización fisicoquímica y biológica se deben analizar desde el punto de vista de su posible repercusión en la eficacia y la seguridad. Cuando se desarrolla un PBS es posible que algunas directrices ya existentes sean relevantes y, por tanto, se deben tener en cuenta; por ejemplo, el documento *“Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals”* (ICH, 56) (6).

Los PBS a menudo requieren la adopción de métodos exclusivos de evaluación de su seguridad en los estudios no clínicos. Los problemas en la evaluación no clínica de los PBS, que contienen proteínas recombinantes derivadas de la biotecnología como principio(s) activo(s), a menudo se relacionan con el hecho de que estos productos:

- pueden mostrar actividad farmacodinámica específica para cada especie de tal manera que a veces resulta difícil seleccionar una especie pertinente para la evaluación farmacodinámica y toxicológica; o
- como proteínas extrañas, en los estudios en animales a largo plazo producirán habitualmente una respuesta de anticuerpos. Por tanto, los resultados de estudios subcrónicos o crónicos con dosis repetidas pueden ser difíciles de interpretar como consecuencia de la formación de complejos de anticuerpos con el principio activo.

9.2. Consideraciones especiales

La evaluación no clínica de un nuevo producto bioterapéutico normalmente comprende un amplio espectro de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos (6). Se considera que la cantidad de datos no clínicos adicionales requeridos para establecer la seguridad y la eficacia de un PBS depende en gran medida del producto y de factores relacionados con la clase de sustancia. Algunos de los factores que suelen llevar a la necesidad de estudios adicionales no clínicos son:

- Factores relacionados con la calidad:
 - Diferencias significativas en el sistema de expresión celular en comparación con el PBR.
 - Diferencias significativas en los métodos de purificación empleados.
 - La presencia de una mezcla compleja de impurezas menos caracterizadas, relacionadas con el producto o con el proceso.
- Factores relacionados con las propiedades toxicológicas del principio activo:
 - Se desconoce(n) o apenas se comprende(n) el(los) mecanismo(s) de acción del medicamento.
 - El principio activo está asociado con toxicidad significativa y/o posee un índice terapéutico estrecho.

- La experiencia clínica con el PBR es limitada.

En dependencia de estos factores, el espectro de estudios requeridos para establecer la seguridad y la eficacia del PBS puede variar considerablemente y debe definirse caso por caso. Por ejemplo, en el caso de un principio activo muy complejo, difícil de caracterizar mediante técnicas analíticas y con un índice terapéutico estrecho, el programa de desarrollo no clínico puede comprender una parte significativa del espectro de estudios descritos en las directrices relevantes, tales como la ICH S66. Por otro lado, cuando se trata de productos en que el principio activo y el perfil de impurezas se pueden caracterizar bien mediante técnicas analíticas, que poseen un amplio índice terapéutico y se dispone de una extensa experiencia clínica con ellos, probablemente, el programa de desarrollo no clínico será más reducido. Sin embargo, para la evaluación no clínica de un PBS, generalmente y como requisito mínimo, se debe realizar un estudio de toxicidad a dosis repetidas en igualdad de condiciones. Los estudios no clínicos constituyen una parte del ejercicio de comparabilidad. Por consiguiente, los estudios deben ser de naturaleza comparativa y diseñarse para detectar diferencias entre el PBS y el PBR en cuanto a la respuesta generada, y no únicamente la respuesta al PBS en particular. Cualquier desviación de este enfoque se deberá justificar apropiadamente.

Estudios *in vitro*:

Normalmente, con objeto de establecer la comparabilidad de la actividad biológica o farmacodinámica del PBS y el PBR, se deben llevar a cabo estudios tales como ensayo de unión a un receptor o ensayos celulares (por ejemplo, análisis de proliferación celular o citotoxicidad). Este tipo de datos generalmente ya se obtiene a partir de los análisis biológicos descritos en la parte del expediente correspondiente a la calidad (véase el apartado 8.2.2). En la parte no clínica del expediente se puede hacer referencia a estos estudios.

Estudios *in vivo*:

Los estudios en animales se deben diseñar para potenciar al máximo la información obtenida. Estos estudios deben ser de tipo comparativo (véase más arriba), se deben realizar en una o más especies de las que se sepa que son apropiadas (es decir, en las que el PBR haya mostrado actividad farmacodinámica o toxicológica) y se debe emplear tecnología de vanguardia. Si el modelo lo permite, se debe considerar la posibilidad de supervisar algunos criterios de valoración tales como:

- La actividad biológica o farmacodinámica pertinente a su aplicación clínica. Estos datos generalmente pueden obtenerse de los análisis biológicos descritos en la parte del expediente correspondiente a la calidad (véase el apartado 8.2.2), y en su parte no clínica se puede hacer referencia a estos estudios. Cuando sea factible, puede evaluarse la actividad biológica como parte del estudio no clínico de toxicidad a dosis repetidas (descrito a continuación). Podría prescindirse de la evaluación *in vivo* de la actividad biológica o farmacodinámica si se dispone de estudios *in vitro*, que hayan sido validados para reflejar de manera fiable la actividad farmacodinámica clínicamente pertinente del PBR.
- La toxicidad no clínica establecida en al menos un estudio de toxicidad a dosis repetidas en una especie apropiada, que incluya mediciones toxicocinéticas. Estas mediciones deben incluir la determinación y la caracterización de las respuestas de anticuerpos, incluidos los títulos de anticuerpos anti-producto, la reactividad cruzada con proteínas endógenas homólogas y la capacidad de neutralización del producto. La duración de los estudios debe ser suficiente como para permitir la detección de las posibles diferencias entre el PBS y el PBR en cuanto a la toxicidad y las respuestas de anticuerpos.

Además de constituir una parte del ejercicio de comparabilidad, se considera que el estudio comparativo de toxicidad a dosis repetidas permite confirmar que no se producirá ninguna toxicidad “inesperada” durante el uso clínico del PBS. Si se realiza con la forma farmacéutica final destinada al uso clínico, el estudio de toxicidad a dosis repetidas, en principio, permitirá la detección de la posible toxicidad asociada con el principio activo, así como con las impurezas relacionadas con el producto y el proceso.

Aunque los modelos animales se consideran de escaso el valor para la predicción de la inmunogenicidad en seres humanos, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas, si corresponde, se deben incluir determina-

ciones de anticuerpos para ayudar a interpretar los datos toxicocinéticos y a evaluar, como parte del ejercicio general de comparabilidad, si existen diferencias importantes en cuanto a la estructura o las impurezas inmunogénicas entre el PBS y el PBR (la respuesta inmunológica puede ser sensible a diferencias no detectadas por los procedimientos analíticos de laboratorio).

Según la vía de administración, puede ser necesario evaluar la tolerancia local. Si fuera factible, esta evaluación puede realizarse como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas descrito.

Con base en la demostración de la similaridad entre el PBS y el PBR mediante el ejercicio adicional de comparabilidad llevado a cabo como parte de la evaluación de la calidad, normalmente no se requieren otros estudios toxicológicos sistemáticos, como los de seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad, para la evaluación no clínica de un PBS, a menos que lo exijan los resultados del estudio de toxicidad a dosis repetidas o del estudio de tolerancia local u otras propiedades tóxicas del PBR de las que se tenga conocimiento (por ejemplo, efectos adversos conocidos del PBR en la función reproductiva).

10. Evaluación clínica

Los datos clínicos fundamentales se deben generar mediante la utilización del producto derivado del proceso final de fabricación que constituye el reflejo del producto para el que se solicita la autorización de comercialización. Cualquier desviación de esta recomendación se debe justificar y pueden requerirse datos adicionales, como los procedentes de estudios farmacocinéticos de extrapolación que comparan los perfiles farmacocinéticos de los productos de las formulaciones previas y finales. Si se producen cambios en el proceso de fabricación se debe seguir la directriz ICH Q5E (7).

Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el PBS y el PBR, y por ello requieren el uso de estrategias de puesta a prueba que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si las hubiera (véase más adelante).

El ejercicio clínico de comparabilidad constituye un procedimiento escalonado que se debe iniciar con los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, seguidos de los ensayos clínicos fundamentales. Si en cualquier fase se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, se deben analizar y justificar las razones. Si ello no fuera posible, el producto nuevo no puede satisfacer los requisitos de un PBS y se debe contemplar la necesidad de una solicitud completa de autorización de comercialización (independiente).

10.1. Estudios farmacocinéticos

El perfil farmacocinético constituye una parte esencial de la descripción básica de un producto medicinal y siempre debe investigarse. Generalmente, los estudios farmacocinéticos se deben realizar para las vías de administración solicitadas y con dosis comprendidas en el intervalo terapéutico recomendado para el PBR.

Los estudios farmacocinéticos deben ser de tipo comparativo y estar diseñados para permitir la detección de posibles diferencias entre el PBS y el PBR elegido. Para ello, habitualmente es preferible realizar estudios farmacocinéticos cruzados con dosis única en una población homogénea y utilizar una dosis allí donde la sensibilidad para detectar diferencias sea mayor. Por ejemplo, para un producto medicinal de absorción saturable (cinética de saturación), la dosis terapéutica más baja sería muy apropiada, a condición de que el sistema de análisis empleado pueda medir los niveles plasmáticos del medicamento resultantes con exactitud y precisión suficientes. Para reducir la variabilidad no relacionada con las diferencias entre los productos, los estudios farmacocinéticos podrían realizarse en voluntarios sanos, si se considera ético y científicamente justificado. Si se sabe que el principio activo investigado tiene efectos adversos y se considera que los efectos farmacológicos o los riesgos son inadmisibles para los voluntarios sanos, podría ser necesario realizar los estudios farmacocinéticos en la población de pacientes propuesta.

En general, bastarán los estudios farmacocinéticos de dosis única. Sin embargo, en los casos en que la farmacocinética dependa de la dosis o del tiempo, y se alcancen concentraciones mucho más elevadas en estado estacionario que las previstas según los datos correspondientes a una dosis única, una posible diferencia en el grado de absorción del PBS y el PBR podría ser más importante en estado estacionario que tras la administración de una dosis única. En esos casos, quizá sea aconsejable que el fabricante lleve a cabo otro estudio adicional comparativo de dosis múltiples con objeto de garantizar perfiles farmacocinéticos similares también en estado estacionario antes de iniciar el ensayo o los ensayos clínicos confirmatorios. En los estudios farmacocinéticos en estado estacionario, el esquema de administración debe emplear preferentemente la dosificación habitual más alta recomendada para el PBR.

El fabricante debe justificar la elección de estudios de dosis única, estudios en estado estacionario o la determinación repetida de los parámetros farmacocinéticos y la población de estudio. El diseño cruzado elimina la variabilidad entre sujetos y por consiguiente, en comparación con el diseño en paralelo, reduce el tamaño de la muestra necesario para mostrar perfiles farmacocinéticos equivalentes del PBS y el PBR. Las fases de tratamiento deben estar separadas por un apropiado periodo de lavado para evitar efectos residuales.

El diseño cruzado podría no ser apropiado para los productos medicinales biológicos con una vida media larga o para las proteínas que probablemente generen la formación de anticuerpos antiprodueto. En los diseños en paralelo, se debe procurar evitar desequilibrios relevantes en todas las variables pronosticas entre los grupos de tratamiento que pudieran afectar la farmacocinética del principio activo (por ejemplo, origen étnico, tabaquismo, proporción de metabolizadores rápidos y lentos en la población de estudio).

La comparación farmacocinética del PBS y el PBR no solo debe incluir las características de absorción y biodisponibilidad sino también las de eliminación; es decir, la vida media de depuración y/o eliminación, ya que pueden existir diferencias en las tasas de eliminación del PBS y el PBR.

Se deben definir previamente y justificar apropiadamente los criterios que permiten verificar una farmacocinética similar entre el PBS y el PBR. Es preciso señalar que los criterios aplicados en los estudios clínicos normales de comparabilidad farmacocinética (estudios de bioequivalencia) se formularon para productos derivados químicos de administración oral y puede que no sean necesariamente aplicables a los productos medicinales biológicos. Ante la falta de criterios establecidos diseñados para la aceptación de los productos biológicos, se suele adoptar el intervalo tradicional de equivalencia de 80 a 125%. Sin embargo, si los intervalos de confianza de 90% del cociente de las medias geométricas de la población (prueba/referencia) para los principales parámetros del estudio (generalmente la tasa y el grado de absorción) están fuera de este intervalo tradicional, el PBS todavía podría considerarse similar al PBR si existen suficientes datos probatorios de la similaridad a partir de las comparaciones de calidad, no clínicas, farmacodinámicas, de eficacia y de seguridad.

Para la autorización de un PBS, generalmente no se requieren otros estudios farmacocinéticos, como los estudios de interacciones (con principio activos que probablemente se usen concomitantemente) o los estudios en poblaciones especiales (por ejemplo, niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática).

Desde siempre, la evaluación farmacocinética de los productos peptídicos o proteicos ha adolecido de limitaciones en los métodos de análisis, que restan utilidad a estos estudios. Por consiguiente, se debe conceder una especial importancia al método analítico seleccionado y a su capacidad para detectar y seguir el curso temporal de la proteína (la molécula madre o los productos de degradación) en una matriz biológica compleja que contenga muchas otras proteínas. Se debe optimizar el método con objeto de obtener una especificidad y una sensibilidad satisfactorias, y un intervalo de cuantificación que tenga la exactitud y la precisión adecuadas.

En algunos casos, la presencia de concentraciones cuantificables de proteína endógena puede afectar sustancialmente a la medición del perfil de concentración-tiempo de la proteína exógena administrada. En tales casos, el fabricante debe describir y justificar el método empleado para reducir al mínimo la influencia de la proteína endógena en los resultados.

10.2. Estudios farmacodinámicos

Aunque habitualmente se requieren ensayos clínicos comparativos que demuestren una eficacia y una seguridad similares del PBS y el PBR, podría ser aconsejable que el fabricante, antes de proceder a los ensayos clínicos, compruebe que los perfiles farmacodinámicos sean similares, en particular si se ha detectado una diferencia de relevancia clínica desconocida en los perfiles farmacocinéticos.

En muchos casos, los parámetros farmacodinámicos se investigan en el contexto de estudios combinados farmacocinéticos y farmacodinámicos. Tales estudios pueden suministrar información útil sobre la relación entre la dosis o la exposición y el efecto, en particular si se realizan con diferentes dosis. En los estudios farmacodinámicos comparativos, los efectos farmacodinámicos se deben investigar en una población apropiada mediante la administración de una o más dosis en la porción escarpada de la curva dosis-respuesta con objeto de mejorar la detección de las posibles diferencias entre el PBS y el PBR. Los marcadores farmacodinámicos se deben seleccionar con base en su relevancia clínica.

10.3. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios

Habitualmente, se requieren ensayos clínicos para demostrar una eficacia similar entre el PBS y el PBR. En ciertos casos, sin embargo, los estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden ser apropiados, a condición de que:

- 1) se caractericen adecuadamente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del PBR,
- 2) como mínimo uno de los marcadores farmacodinámicos esté vinculado con la eficacia (por ejemplo, un aceptado marcador substitutivo de la eficacia) y
- 3) se haya establecido la relación entre la dosis o la exposición, el marcador o los marcadores farmacodinámicos relevantes y la respuesta o la eficacia del PBR.

Los estudios de pinzamiento euglucémico serían un ejemplo de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios aceptables para la comparación de la eficacia de dos insulinas. Por otra parte, el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento de células CD34+ son los marcadores farmacodinámicos relevantes de la actividad del factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y podrían usarse en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos llevados a cabo en voluntarios sanos para demostrar la similar eficacia de dos productos medicinales que contuvieran FEC-G.

La población y la dosificación del estudio deben ser representativas de un sistema de puesta a prueba de reconocida sensibilidad para detectar posibles diferencias entre el PBS y el PBR. Por ejemplo, en el caso de la insulina, la población de estudio se debe componer de sujetos no obesos y sanos voluntarios o pacientes aquejados de diabetes de tipo 1, y no de pacientes obesos resistentes a la insulina aquejados de diabetes de tipo 2. De lo contrario, sería necesario investigar un apropiado intervalo de dosis para demostrar que el sistema de puesta a prueba es discriminatorio (8). Además, deben definirse previamente y justificarse apropiadamente los intervalos aceptables de verificación de la similaridad en cuanto a parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios. Si se diseñan y se llevan a cabo apropiadamente, estos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos suelen ser más sensibles para detectar posibles diferencias de eficacia que las pruebas que adoptan criterios de valoración clínicos.

10.4. Estudios de eficacia

No se requieren estudios de determinación de dosis para la autorización de un PBS. La demostración de que la potencia y los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos son comparables proporciona la base para el uso de la posología del PBR en el ensayo o los ensayos clínicos confirmatorios.

Habitualmente la eficacia similar del PBS y el PBR elegido tendrá que demostrarse en uno o más ensayos clínicos adecuadamente aleatorizados y controlados, y con la apropiada potencia estadística. Los principios que deben regir estos ensayos se establecen en las relevantes directrices de la ICH (8-9). Los estudios clínicos deben ser preferentemente con doble ocultación o como mínimo con ocultación para el observador. En ausencia de cualquier tipo de ocultación, se requerirá una minuciosa justificación para probar que los resultados del ensayo están exentos de un sesgo significativo.

Las posibles diferencias entre el PBS y el PBR se deben investigar en un modelo clínico sensible y preferentemente bien establecido. Por ejemplo, en el caso de la hormona del crecimiento (GH, en sus siglas en inglés), los niños con deficiencia de GH no tratados anteriormente, suelen representar la población de estudio más apropiada, en contraposición a los niños de talla baja sin deficiencia de GH, generalmente menos sensibles a los efectos de la GH. Aunque los pacientes adultos con deficiencia de GH también podrían considerarse una población "sensible", el criterio de valoración adoptado para medir los efectos del tratamiento con GH (la composición corporal) es menos sensible que el que se utiliza en niños (el crecimiento longitudinal), con lo que resulta más difícil definir un margen de equivalencia o no inferioridad.

En principio, los diseños de equivalencia (que requieren un margen de comparabilidad inferior y otro superior) son claramente preferibles para la comparación de la eficacia y la seguridad del PBS con el PBR. Se puede considerar la adopción de diseños de no inferioridad (que requieren un sólo margen) si se justifica

apropiadamente. Aunque se pueden utilizar ambos diseños, deben conocerse adecuadamente sus ventajas y desventajas. Los diseños se deben elegir teniendo en cuenta las posibles ventajas y desventajas posibles de cada uno (véase la sección “Ventajas y desventajas de los diseños de equivalencia y no inferioridad para la evaluación de los PBS”). En cuanto a las consideraciones estadísticas, véase más adelante el apartado “Consideraciones estadísticas para el diseño y el análisis de los estudios de equivalencia y no inferioridad de los PBS”.

Los márgenes de equivalencia o no inferioridad deben especificarse previamente y justificarse con base en su relevancia clínica; es decir, el margen seleccionado debe representar la máxima diferencia en eficacia que carecería de importancia en la práctica clínica. Por tanto, las diferencias en cuanto al tratamiento que se mantuvieran dentro de este margen serían, por definición, aceptables, ya que no tendrían relevancia clínica.

Una eficacia similar implica que los efectos del tratamiento son similares cuando se emplea la misma dosificación; en los ensayos comparativos en igualdad de condiciones, se debe emplear la misma dosificación tanto para el PBS como para el PBR. En los casos en que la dosis del producto medicinal se ajusta según la respuesta al tratamiento (por ejemplo, la epoetina, la insulina) en lugar de darse a una dosis fija (por ejemplo, la somatropina en niños con deficiencia de GH), la equivalencia o la no inferioridad se deben demostrar no solo con respecto a la respuesta al tratamiento sino también con respecto a la dosificación. Para ello, lo mejor es definir criterios de valoración coprimarios que incluyan la dosificación.

En general, los estudios de equivalencia son claramente preferibles para garantizar que el PBS no es clínicamente menos o más eficaz que el PBR cuando se emplea la misma dosificación. Cuando se trata de productos medicinales con un amplio margen de seguridad, los estudios de no inferioridad también podrían ser aceptables. Sin embargo, se debe tener en cuenta que una eficacia no inferior, por definición, no excluye la posibilidad de una eficacia superior del PBS en comparación con el PBR, que, si fuera clínicamente pertinente, contradiría el principio de similitud.

Por consiguiente, antes de iniciar el estudio clínico confirmatorio, todos los datos de comparación entre el PBS y el PBR generados hasta ese momento se deben examinar y analizar cuidadosamente con objeto de evaluar la similitud del PBS con el PBR. El estudio confirmatorio marca el último paso del ejercicio de comparabilidad, y la demostración previa de la presencia de características fisicoquímicas, potencia y perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos similares hace que sea poco probable una eficacia superior del PBS en comparación con el PBR. Sin embargo, en el caso infrecuente de que, una vez finalizado el estudio, los resultados indicaran realmente una eficacia estadísticamente superior, se debería excluir que esta superioridad fuera clínicamente significativa y pudiera asociarse con una mayor presencia de acontecimientos adversos si se prescribiera la misma dosificación para el PBS que para el PBR. En los estudios de equivalencia, se excluye la presencia de diferencias clínicamente significativas entre el PBS y el PBR, incluida una eficacia superior, si el intervalo de confianza de 95% de la diferencia en cuanto al tratamiento se halla totalmente dentro de los márgenes bilaterales (superior e inferior) de comparabilidad previamente especificados. En el caso de un estudio de no inferioridad, puede ser más difícil justificar a posteriori que una eventual eficacia superior no sea clínicamente significativa.

Independientemente de cual sea el diseño del estudio definido previamente, los resultados reales obtenidos del ensayo o los ensayos clínicos determinarán si el PBS y el PBR se pueden considerar clínicamente similares. Si se descubren diferencias clínicamente relevantes, el nuevo producto no se debe considerar similar al PBR y se debe desarrollar como un producto independiente.

Mientras que existen varios ejemplos de autorización de comercialización de PBS con base en estudios de equivalencia (por ejemplo, GH humana recombinante, epoetina y FEC-G en la Unión Europea), la experiencia en materia de estudios de no inferioridad para esta finalidad es limitada y se basa principalmente en consideraciones teóricas. Otra ventaja de la demostración de una eficacia equivalente (más que de una eficacia no inferior) es que reforzaría la justificación de una posible extrapolación de los datos de eficacia a otras indicaciones del PBR, en particular si se incluyen dosificaciones diferentes a las puestas a prueba en el estudio clínico (véase la sección 10.7).

Ventajas y desventajas de los diseños de equivalencia y no inferioridad para la evaluación de los PBS

Un estudio de equivalencia está diseñado para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas entre el PBS y el PBR. Es el diseño más apropiado para confirmar que el PBS es equivalente al PBR conforme al principio de similitud, ya que un estudio de no inferioridad no excluye la posibilidad de que el PBS se muestre estadísticamente y clínicamente superior al PBR, lo que contradice el principio de similitud. El siguiente cuadro destaca las ventajas y las desventajas de cada diseño.

DISEÑO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Equivalencia	La demostración de la equivalencia proporciona una justificación sólida para la extrapolación de la eficacia a otras indicaciones del PBR. La experiencia actual en la autorización de comercialización de PBS se basa en estudios de equivalencia.	Para obtener la misma potencia estadística, el estudio de equivalencia suele requerir una muestra de mayor tamaño que un estudio de no inferioridad. El hallazgo de una eficacia superior conduciría al fracaso del estudio de equivalencia. No habría ninguna posibilidad de mostrar que la superioridad observada no es clínicamente pertinente. Sin embargo, podría existir aún la opción de una solicitud independiente sujeta a la exigencia de estudios adicionales.
No inferioridad	El estudio de no inferioridad requiere un tamaño de muestra más pequeño para obtener la misma potencia estadística que un estudio de equivalencia. El hallazgo de una eficacia superior del PBS en comparación con el PBR no conduciría al fracaso de un estudio de no inferioridad, a condición de que se pueda demostrar que la superioridad observada no es clínicamente pertinente.	Es difícil justificar a posteriori que el hallazgo de una eficacia estadísticamente superior no es clínicamente pertinente. Si se determinara que la superioridad observada no es clínicamente pertinente, el PBS no se consideraría similar al PBR y se debería desarrollar como un producto independiente. En todos los casos, sería preciso demostrar que la eficacia superior del PBS no se asocia con una mayor presencia de efectos adversos si el PBS se prescribe con la misma dosificación que el PBR. La demostración de no inferioridad no proporciona una justificación sólida para la extrapolación a otras indicaciones del PBR. Actualmente, no se tiene experiencia en la autorización de comercialización de PBS con base en estudios de no inferioridad.

Consideraciones estadísticas para el diseño y el análisis de los estudios de equivalencia y no inferioridad de los PBS

Como se ha señalado anteriormente, los estudios de equivalencia o no inferioridad podrían ser aceptables para comparar la eficacia y la seguridad del PBS y el PBR. La elección del diseño de los estudios clínicos dependerá del producto en cuestión, su uso previsto, la prevalencia de la enfermedad y la población destinataria. En el protocolo del estudio, debe definirse claramente y justificarse el diseño específico seleccionado. Los aspectos estadísticos que intervienen en el diseño, el análisis y la interpretación de los estudios de equivalencia y no inferioridad son complejos y a menudo muy sutiles. Esta sección tiene por objeto recalcar la importancia de los puntos que se deben tener en cuenta en el diseño y el análisis de los estudios de equivalencia y no inferioridad, sin proporcionar una perspectiva general completa de todas las consideraciones estadísticas. En particular, es esencial tener un adecuado conocimiento en materia de intervalos de confianza estadísticos y su aplicación a los estudios clínicos de equivalencia y no inferioridad.

Independientemente del diseño seleccionado para el estudio, se debe especificar un margen de comparabilidad durante el diseño y documentarlo claramente en el protocolo. En los estudios de equivalencia, es preciso establecer tanto un margen inferior y como un margen superior de equivalencia, mientras que en los estudios de no inferioridad sólo se requiere un margen. La selección de un determinado margen debe considerarse cuidadosamente y justificarse tanto estadística como clínicamente. Se deben aportar datos probatorios adecuados de la magnitud del efecto del PBR para sustentar el margen propuesto. Para determinar el margen de comparabilidad, tanto en cuanto al criterio de valoración elegido como en cuanto a la población estudiada,

también se deben tener en cuenta el valor y la variabilidad de la magnitud del efecto del PBR provenientes de estudios anteriores. Se debe garantizar razonablemente que, si existe una diferencia entre el PBR y el PBS, el estudio será capaz de mostrarla (lo que se denomina “sensibilidad del análisis”).

El análisis estadístico, tanto de los diseños de equivalencia como de los diseños de no inferioridad, en general se basa en el empleo de intervalos de confianza bilaterales (normalmente de 95%) para establecer la diferencia entre los tratamientos. En los estudios de equivalencia, ésta se demuestra cuando todo el intervalo de confianza está comprendido entre el margen de equivalencia inferior y el superior. Las evaluaciones de no inferioridad son unilaterales y la inferencia estadística se basa solo en el límite de confianza inferior o en el superior, el que sea apropiado para un determinado estudio. Por ejemplo, si se define un margen inferior, la no inferioridad se demuestra cuando el límite inferior del intervalo de confianza está por encima del margen de no inferioridad. El análisis de los estudios de no inferioridad también puede basarse en un intervalo de confianza unilateral de 97,5%.

En el protocolo de estudio, se deben facilitar detalles de los cálculos del tamaño de la muestra. También debe explicarse claramente la base de las estimaciones de cualquier cantidad utilizada en el cálculo del tamaño de la muestra, estimaciones que generalmente se basarán en los resultados de estudios anteriores sobre el PBR o en la bibliografía publicada. Ya que las fórmulas para los cálculos del tamaño de la muestra son algo diferentes según se trate de estudios de equivalencia o estudios de no inferioridad, y los estudios bilaterales de equivalencia suelen requerir una muestra de mayor tamaño que los estudios unilaterales de no inferioridad, los cálculos del tamaño de la muestra se deben basar en métodos específicamente diseñados para estudios de equivalencia o no inferioridad. Cuando se calcula el tamaño de la muestra en estos estudios, generalmente se supone que no hay ninguna diferencia entre el PBS y el PBR. Un estudio de equivalencia podría tener una potencia estadística inadecuada si la diferencia real no fuera igual a cero. De manera análoga, una prueba de no inferioridad podría tener una potencia estadística inadecuada si el PBS fuera realmente menos eficaz que el PBR. La determinación del tamaño apropiado de la muestra depende de diversos factores, incluidos el tipo de criterio principal de valoración (por ejemplo, binario, cuantitativo, tiempo transcurrido hasta el evento, etc.), el margen de comparabilidad predefinido, la probabilidad de un error de tipo I (rechazo de la hipótesis nula cuando esta es verdadera) y la probabilidad de un error de tipo II (aceptación de la hipótesis nula cuando esta es falsa). Si se mantiene una baja probabilidad de un error de tipo II, se incrementa la capacidad del estudio para mostrar la equivalencia o la no inferioridad del PBS en relación con el PBR. Al determinar el tamaño de la muestra también se deben tener en cuenta las tasas previstas de abandonos o exclusiones de pacientes.

10.5. Seguridad

Se deben obtener datos de seguridad previos a la autorización de comercialización en un número suficiente de pacientes para caracterizar el perfil de seguridad del PBS. Según su tamaño y duración, los estudios de eficacia pueden ser suficientes o puede ser necesario ampliarlos para proporcionar una base de datos adecuada en materia de seguridad. La comparación con el PBR debe incluir el tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones o los acontecimientos adversos. En los casos en que se demuestra una eficacia similar en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios pero no se pueden inferir de estos estudios datos relevantes sobre la seguridad para la población destinataria, estos datos deberán ser aportados adicionalmente. Por ejemplo, en el caso de dos insulinas solubles, el estudio del pinzamiento euglucémico se considera como el método más sensible para detectar diferencias de eficacia. Sin embargo, la inmunogenicidad y la tolerancia local del PBS administrado por vía subcutánea no pueden ser evaluadas en ese estudio y por consiguiente se deberá evaluar en la población destinataria.

Preferentemente, los datos de seguridad deben ser comparativos. Generalmente, la comparación con un grupo de referencia externo se ve obstaculizada por las diferencias en la población de pacientes investigada, y en el tratamiento concomitante, el período de observación o la notificación.

Es previsible que los datos de seguridad obtenidos a partir de los ensayos clínicos detecten principalmente reacciones o acontecimientos adversos frecuentes y a corto plazo. Estos datos generalmente son suficientes durante la fase previa a la autorización de comercialización pero, durante la fase posterior a la

comercialización, suele ser necesaria una vigilancia más minuciosa de la seguridad clínica del PBS (véase la sección 11).

10.6. Inmunogenicidad

Siempre se debe investigar la inmunogenicidad de los productos bioterapéuticos antes de su autorización. Aunque se haya demostrado que la eficacia y la seguridad de un PBS y un PBR son similares, su inmunogenicidad puede seguir siendo diferente.

En la respuesta inmunitaria a un producto bioterapéutico influyen muchos factores, tales como la naturaleza del principio activo, las impurezas relacionadas con el producto y con el proceso, los excipientes y la estabilidad del producto, la vía de administración, la dosificación y los factores relacionados con el paciente, la enfermedad o el tratamiento (10).

Las consecuencias inmunogénicas no deseadas pueden variar considerablemente, y ser desde clínicamente irrelevantes a graves y potencialmente mortales. Aunque los anticuerpos neutralizantes alteran directamente el efecto farmacodinámico de un producto (por ejemplo, bloqueando directamente el sitio activo de la proteína), los anticuerpos fijadores a menudo afectan a la farmacocinética y como consecuencia pueden influir en la farmacodinamia. Por lo tanto, la alteración del efecto de un producto debida a la formación de anticuerpos antiproducción puede ser consecuencia de una combinación de efectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y de seguridad.

La inmunogenicidad de un producto bioterapéutico siempre se debe investigar en seres humanos ya que los datos obtenidos de animales generalmente no son predictivos de la respuesta inmunitaria en las personas. Se deben comparar la frecuencia y el tipo de anticuerpos producidos contra el PBS y el PBR, así como las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmunitaria. No se considera apropiada la comparación con un grupo de referencia externo ya que generalmente se ve obstaculizada por las diferencias en la población de pacientes investigada, el período de observación, el cronograma de la recogida de las muestras, los análisis empleados y la interpretación de los resultados.

En general, el cúmulo de datos de tipo inmunogénico obtenidos en los estudios comparativos de eficacia (es decir, los estudios diseñados primariamente para valorar la eficacia) permitirán la detección de un marcado incremento de la inmunogenicidad del PBS en comparación con el PBR, y serán suficientes durante la fase previa a la autorización de comercialización. Si se ha observado una formación de anticuerpos clínicamente significativa o incluso grave tras el empleo del PBR o de sustancias de su misma clase, pero es muy infrecuente su detección durante la fase previa a la autorización de comercialización (por ejemplo, los anticuerpos neutralizantes de reacción cruzada anti-epoetina, que causan una aplasia exclusiva de la serie roja), podría ser necesario establecer un plan de gestión de riesgos específico para el PBS con objeto de evaluar este riesgo específico posteriormente a la comercialización (véase la sección 11). En caso de que se demuestre una eficacia similar en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios, se seguirán requiriendo datos de tipo inmunogénico en la población destinataria (véase la sección 10.5). Si el fabricante tiene la intención de extrapolar los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones aprobadas del PBR (véase la sección 10.7), se debe procurar garantizar que se lleve a cabo una investigación de la inmunogenicidad en la población de pacientes que corre el riesgo más alto de que se produzcan una respuesta inmunitaria y acontecimientos adversos de tipo inmunitario.

El fabricante deberá justificar su estrategia de análisis de anticuerpos incluidas la selección, la evaluación y la caracterización de los estudios, la indicación de un cronograma apropiado de recogida de muestras que incluya el punto de partida, los volúmenes de las muestras y los sistemas de procesamiento y almacenamiento de estas, así como la determinación de los métodos estadísticos de análisis de datos. Los análisis de anticuerpos se deben validar para la finalidad propuesta. Para la detección de anticuerpos se debe usar un método de tamizaje con sensibilidad suficiente y es preciso disponer de un método de análisis de neutralización para la caracterización adicional de los anticuerpos, en caso de que aparezcan. Se debe tener en cuenta la posible interferencia del antígeno circulante con el análisis de anticuerpos. Los anticuerpos detectados se deben caracterizar adicionalmente y evaluar sus posibles implicaciones clínicas en cuanto a seguridad, eficacia y farmaco-

cinética. Por ejemplo, se debería determinar el isotipo de los anticuerpos si pudieran ser predictivos en materia de seguridad (por ejemplo, la producción de anticuerpos IgE se correlaciona con la aparición de respuestas alérgicas y anafilácticas). Si se detectan más anticuerpos cuando se utiliza el PBS en comparación con el PBR, es necesario investigar la razón de esta diferencia. Se debe prestar atención especial a la posibilidad de que la respuesta inmunitaria afecte gravemente a la proteína endógena y a su función biológica característica.

El fabricante deberá justificar el período de observación requerido para las pruebas de inmunogenicidad, que dependerá de la duración del tratamiento propuesto y del tiempo previsto de formación de anticuerpos. En caso de administración crónica, los datos correspondientes a un año habitualmente ya serán apropiados durante la fase previa a la autorización de la comercialización con objeto de evaluar la aparición de anticuerpos y sus posibles implicaciones clínicas. Este es, por ejemplo, el caso de los productos que contienen somatropina, y desencadenan la formación de anticuerpos generalmente durante los seis a nueve primeros meses del tratamiento pero cuyos posibles efectos sobre el crecimiento solo se observan posteriormente. En algunos casos, podrían ser suficientes períodos más cortos de observación durante la fase previa a la autorización de la comercialización; por ejemplo, en el caso de las insulinas, en que la formación de anticuerpos y sus consecuencias clínicas, si se producen, ocurren durante los seis primeros meses del tratamiento en la mayor parte de los pacientes susceptibles, habitualmente el periodo de observación duraría aproximadamente igual que el periodo de desarrollo de anticuerpos. Si se considera clínicamente pertinente, durante las fases previa y posterior a la comercialización, se deben evaluar el desarrollo de títulos de anticuerpos, su persistencia con el transcurso del tiempo, los potenciales cambios en las características de la respuesta de anticuerpos y las posibles implicaciones clínicas.

Dado que los datos de tipo inmunogénico suelen ser escasos durante la fase previa a la autorización de la comercialización, podría ser necesaria la caracterización suplementaria del perfil inmunogénico posteriormente a la comercialización, en particular, si pudieran aparecer acontecimientos adversos graves e infrecuentes en relación con los anticuerpos, con pocas probabilidades de que hubieran sido detectados durante la fase previa a la comercialización.

10.7. Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas

Si se ha demostrado que el PBS y el PBR son similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular, podría ser posible la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes del PBS) si se cumplen todas las condiciones siguientes:

- Se ha utilizado un modelo de análisis clínico sensible, capaz de detectar posibles diferencias entre el PBS y el PBR.
- El mecanismo de acción clínicamente pertinente o el receptor o los receptores involucrados son los mismos; por ejemplo, la acción de la GH en otros trastornos distintos a la talla baja en niños; la acción estimulante de la eritropoyesis de las epoetinas en otros trastornos distintos que se asocian con anemia, o para la donación de sangre autóloga. Si el mecanismo de acción es diferente o desconocido, se requerirán una justificación y datos adicionales que sean científicamente sólidos (por ejemplo, “impronta farmacodinámica”, datos clínicos adicionales).
- La seguridad y la inmunogenicidad del PBS se han caracterizado suficientemente y no se prevé la aparición de ningún problema de seguridad exclusivo o adicional con relación a la indicación o las indicaciones extrapoladas sin que se hayan proporcionado datos clínicos referentes al PBS; por ejemplo, los datos inmunogénicos en pacientes aquejados de inmunodepresión no permitirían la extrapolación a una indicación en sujetos sanos o en pacientes aquejados de enfermedades autoinmunitarias, mientras que lo contrario podría ser válido.
- Si el estudio de eficacia ha empleado un diseño de no inferioridad y ha demostrado que el PBS posee características de seguridad y eficacia aceptables en comparación con el PBR, el solicitante debe justificar convincentemente que estos hallazgos pueden aplicarse a las indicaciones extrapoladas; por ejemplo, los resultados de un estudio de no inferioridad para una indicación en que se utiliza una dosis

baja podrían ser difícilmente extrapolables a una indicación en que se utilice una dosis más alta, tanto en cuanto a eficacia como en cuanto a seguridad.

Si no se cumplen estos requisitos previos para la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad del PBS a una o más indicaciones distintas del PBR, el fabricante tendrá que aportar datos clínicos propios para brindar apoyo a la indicación o las indicaciones propuestas.

Si se propone la extrapolación de los resultados de los estudios clínicos de una indicación a otra u otras indicaciones diferentes, es preciso proporcionar una argumentación científica detallada sobre los beneficios y los riesgos de tal propuesta basada en los criterios anteriores.

11. Farmacovigilancia

De manera análoga a lo que ocurre con la mayor parte de los medicamentos biológicos, los datos de los estudios clínicos previos a la autorización suelen ser demasiado limitados para detectar todos los posibles efectos no deseados de un PBS. En particular, es poco probable que se observen acontecimientos adversos infrecuentes en las reducidas poblaciones en las que se lleva a cabo el estudio clínico del PBS. Por consiguiente, durante la fase posterior a la comercialización, es necesaria una vigilancia minuciosa suplementaria de la seguridad clínica de estos productos para todas las indicaciones aprobadas, y una evaluación continua de los beneficios y los riesgos.

Al presentar la solicitud de autorización de la comercialización, el fabricante debe aportar las correspondientes especificaciones en materia de seguridad y un plan de farmacovigilancia. Los principios que rigen la planificación de la farmacovigilancia se pueden consultar en directrices relevantes, tales como la ICH E2E (11). Las especificaciones de seguridad deben describir los problemas importantes de seguridad ya observados o potenciales en relación con el PBR o el tipo de sustancia, o cualquier otro problema que sea específico del PBS. El plan de farmacovigilancia debe describir las actividades y los métodos planificados para fase posterior a la comercialización con base en las especificaciones de seguridad (11). En algunos casos, las medidas de reducción de los riesgos, tales como el material didáctico dirigido a los pacientes o los médicos tratantes, pueden incrementar la seguridad de empleo del PBS.

Cualquier actividad de vigilancia específica en materia de seguridad exigida para el PBR o el tipo de producto se debe incorporar al plan de farmacovigilancia del PBS, a menos que se pueda justificar convincentemente que no es necesario. Por otro lado, los posibles riesgos adicionales detectados durante el análisis de los datos obtenidos en relación con el PBS deben ser sometidos a una vigilancia suplementaria en materia de seguridad (por ejemplo, el incremento de la inmunogenicidad que pudiera resultar de una diferencia en el perfil de glicosilación).

Los informes en materia de seguridad posterior a la comercialización deben incluir toda la información sobre la tolerabilidad del producto recibida por el titular de la autorización de comercialización. La información en materia de seguridad se debe evaluar de una manera científica y debe incluir la evaluación de la frecuencia y la causalidad de los acontecimientos adversos.

Los fabricantes deben garantizar que, en el momento en que se autoriza la comercialización, han establecido un sistema apropiado de farmacovigilancia, incluidos los servicios de una persona capacitada responsable de supervisar la farmacovigilancia y los medios necesarios para la notificación de las reacciones adversas que ocurran en cualquiera de los países donde se comercializa el producto.

Una vez concedida la autorización de comercialización, es responsabilidad de la ARN correspondiente la estrecha supervisión del cumplimiento de los compromisos mercadotécnicos por parte de los fabricantes, si es preciso, y en particular de sus obligaciones en materia de farmacovigilancia (que se describen en los apartados anteriores).

Además, igual que con todos los productos bioterapéuticos, es necesario establecer un sistema adecuado que garantice la identificación específica de los PBS (es decir, su rastreabilidad). La ARN proporcionará un marco jurídico para la supervisión adecuada de la farmacovigilancia y garantizará la capacidad de identificar cualquier producto bioterapéutico comercializado en su territorio que sea objeto de notificaciones de reacciones adversas. Ello implica que todo informe de una reacción adversa de cualquier producto bioterapéutico debe incluir, además de la Denominación Común Internacional (DCI) (12), otros indicadores importantes, tales como el nombre comercial (marca), el nombre del fabricante, el número de lote y el país de origen.

12. Información de prescripción y etiquetado

El PBS debe ser claramente identificable mediante un nombre comercial único. Si existe una denominación común internacional (DCI) definida, la misma también debe ser indicada. Se debe seguir la política de la OMS sobre las DCI: <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/index.html>. La indicación del número de lote es esencial, ya que constituye una parte importante de la información de producción y es fundamental para la rastreabilidad de los casos en que se detecten problemas con un determinado producto.

La información de prescripción del PBS debe ser lo más similar posible a la del PBR, con excepción de los aspectos específicos del producto, como la presencia de un excipiente diferente. Ello es particularmente importante en lo que se refiere a la posología y a la información de seguridad, incluidas las contraindicaciones, las advertencias y los acontecimientos adversos. Sin embargo, si el PBS tiene menos indicaciones que el PBR, puede omitirse el texto correspondiente en varias secciones a menos que se considere importante informar a los médicos y los pacientes acerca de ciertos riesgos; por ejemplo, como consecuencia de su posible empleo en indicaciones no autorizadas. En tales casos, en la información de prescripción, se debe indicar claramente que el PBS no está indicado para su empleo en una o más indicaciones específicas, y por qué motivos. La ARN puede optar por indicar que se trata de un PBS y señalar los estudios que se han llevado a cabo con el PBS incluyendo el PBR específico en la información del producto, o incluir instrucciones para el médico prescriptor sobre cómo usar los PBS.

13. Funciones y responsabilidades de las Autoridades Regulatoras Nacionales (ARN)

La experiencia y los conocimientos especializados de la ARN en la evaluación de productos bioterapéuticos es un requisito previo fundamental para la supervisión reglamentaria apropiada de estos productos. Las ARN tienen la responsabilidad de establecer un marco normativo apropiado para autorizar los PBS y puede optar por utilizar o corregir las vías existentes o desarrollar una nueva vía para esta finalidad.

Dado que el desarrollo de los productos bioterapéuticos constituye un área en rápida evolución, la revisión regular de las ARN en cuanto a sus actividades de autorización de comercialización (registro sanitario), la adecuación de los reglamentos para llevar a cabo la supervisión, y los procesos y las políticas que constituyen el marco normativo, forma parte esencial de una supervisión reglamentaria de los productos bioterapéuticos que funcione adecuadamente y esté actualizada.

Una ARN puede poseer la autoridad para autorizar la comercialización (registro sanitario) de todos los medicamentos nuevos y puede no necesitar enmendar sus reglamentos o regulaciones para autorizar los PBS. Sin embargo, la Unión Europea ha enmendado específicamente sus reglamentos para proporcionar una vía reglamentaria abreviada para la autorización de los PBS (o biosimilares) (13-16). Este tema es objeto de discusión en algunos otros países donde los PBS están en fase de desarrollo. Este es el caso de Health Canada y Japón quienes recientemente han elaborado directrices dirigidas a los fabricantes, y en algunos otros países también se están desarrollando directrices nacionales. Así también, la FDA de los Estados Unidos ha publicado la perspectiva histórica sobre la evaluación de los productos denominados “follow on protein products” (17). En la mayoría de los casos, las ARN tendrán que proporcionar orientación a los fabricantes sobre la información necesaria y los requerimientos regulatorios para la autorización de los PBS. La mayoría de los países utilizarán la legislación vigente y las regulaciones aplicables o bien introducirán enmiendas o elaborarán marcos regulatorios totalmente nuevos para la autorización de los PBS. En algunas jurisdicciones, las reglamentaciones para la autorización de la comercialización (registro sanitario) de productos bioterapéuticos de ingreso subsecuente, están conectados de manera directa con las políticas de innovación. Como consecuencia de ello, la ARN podría tener la necesidad de coordinar acciones con otros entes involucrados directamente, a fin de lograr uniformidad en los criterios establecidos.

Autores y agradecimientos

Durante la primera consulta realizada por la OMS sobre la Regulación de Medicamentos Biológicos Terapéuticos, celebrada en Ginebra, del 19 al 20 abril del 2007, se debatieron las bases científicas para la evaluación y la regulación de los productos bioterapéuticos similares y se acordó el desarrollo de las Directrices de la OMS. La Consulta contó con la presencia de los siguientes participantes:

Dr. A. Bristow, Dr. E. Gray, Dr. R. Thorpe y Dr. J. S. Robertson, *National Institute for Biological Standardization and Control*, Potters Bar, Londres, Reino Unido; Dr. M. Cheraghali, *Iran Blood Transfusion Organization*, Teherán, Irán; Dr. L. G. Castanheira y Dr. G. Garcia de Oliveira, *Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria*, Brasília, Brasil; Dr. E. Griffiths y Dr. K. Nyarko, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. U. Kalinke, *Paul-Ehrlich Institute*, Langen, Alemania; Dr. T. Kawanishi y Dr. T. Yamaguchi, *National Institute for Health and Science*, Tokio, Japón; Dr. J. C. Krayenbühl y Sra. M. Schmid-Appert, *Swissmedic*, Berna, Suiza; Sra. M. Poulis, *Therapeutic Goods Administration*, Wooden, Australia; Dr. H. Schellekens, *Utrecht University*, Utrecht, Países Bajos; Dr. Y. Sohn, *Korea Food and Drug Administration*, Seúl, República de Corea; Dr. J. Southern, *Ministerio de Salud*, Ciudad del Cabo, Sudáfrica; Dr. K. Webber, *Food and Drug Administration*, Silver Spring, Maryland, Estados Unidos; Dra. M. Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices*, Bonn, Alemania; Dr. P. J. Gogoi, *Ministry of Health & Family Welfare*, Guwahati, India; Dr. W. Junzhi, *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products*, Beijing, China; Dr. P. Richardson, *European Medicines Agency*, Londres, Reino Unido; Dr. S. Gairola, *Serum Institute of India Ltd.*, Pune, India, representante de la *Red de Fabricantes de Vacunas de Países en Desarrollo (DVCMN, en sus siglas en inglés)*; Dr. J. Mascaro, *Hoffman-La Roche*, Basilea, Suiza, representante de *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA, en sus siglas en inglés)*; Dr. A. Fox, *Amgen*, Cambridge, Reino Unido, representante de IFPMA; Dr. R. Krause, representante de IFPMA, Ginebra, Suiza; Dr. M. Schiestl, *Sandoz*, Kundl, Tirol, Austria, representante de *European Generic Medicines Association (EGA, en sus siglas en inglés)*; Sra. S. Kox, representante de EGA, Bruselas, Bélgica; Dr. A. Eshkol, representante de *International Association for Biologics Standardization (IABS, en sus siglas en inglés)*, Ginebra, Suiza; Dr. R. Balocco-Mattavelli, Dr. S. Lasseur y Dr. J. Dong, *Quality Assurance and Safety of Medicines, Medicines Policy and Standards Department, Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza; Dr. D. Wood, Dra. I. Knezevic y Dr. J. Joung, *FCH/IVB/QSS, Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza.

El primer borrador de las directrices fue elaborado por los miembros del grupo de redacción de la OMS sobre productos bioterapéuticos similares después de la reunión celebrada en el *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM, en sus siglas en inglés)*, Bonn, Alemania, del 5 al 7 de marzo del 2008, que contó con la presencia de:

Dr. Elwyn Griffiths y Dr. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. Hans-Karl Heim y Dra. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemania; Dr. Yeowon Sohn, *Korea Food and Drug Administration*, Seúl, República de Corea; Dra. Ivana Knezevic y Dr. Jeewon Joung, *FCH/IVB/QSS, Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza.

El segundo borrador de estas directrices (BS/08.2101) fue preparado por: Dr. Elwyn Griffiths y Dr. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dra. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemania; Dra. Ivana Knezevic y Dr. Jeewon Joung, *FCH/IVB/QSS, Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza, después de una Consulta informal de la OMS sobre la Regulación de Medicamentos Biológicos Terapéuticos celebrada en Seúl, del 27 al 29 de mayo del 2008, que contó con la participación meritoria de agradecimiento de:

Dr. R. Thorpe y Dr. M. Wadhwa, *National Institute for Biological Standardization and Control*, Potters Bar, Londres, Reino Unido; Dr. M. Cheraghali, *Iran Blood Transfusion Organization*, Teherán, Irán; Dr. P. Thanaphollert, *Food and Drug Administration*, Nonthaburi, Tailandia; Dr. E. Griffiths y Dr. K. Nyarko, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. T. Yamaguchi, *National Institute for Health and Science*, Tokio, Japón; Dr. Y. Sohn y Dr. S. Hong, *Korea Food and Drug Administration*, Seúl, República de Corea; Dr. J. Southern, *Ministerio de Salud*,

Ciudad del Cabo, Sudáfrica; Dra. E. Shacter, *Food and Drug Administration*, Bethesda, Maryland, Estados Unidos; Dra. M. Weise y Dr. H. Heim, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemania; Dr. P. J. Gogoi, *Ministry of Health & Family Welfare*, Guwahati, India; Dr. W. Junzhi, *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products*, Beijing, China; Dr. P. Richardson, *European Medicines Agency*, Londres, Reino Unido; Dr. S. Gairola, *Serum Institute of India Ltd.*, Pune, India, representante de DCVMN; Dr. H. Ji, *LG Life Science*, Seúl, República de Corea, representante de DCVMN; Dr. J. Mascaro, *Hoffman-La Roche*, Basilea, Suiza, representante de IFPMA; Dr. A. Fox, *Amgen*, Cambridge, Reino Unido, representante de IFPMA; Dr. R. Krause, representante de IFPMA, Ginebra, Suiza; Dr. M. Schiestl, *Sandoz*, Kundl, Tirol, Austria, representante de EGA; Dr. S. Eisen, *TEVA*, Londres, Reino Unido, representante de EGA; Sra. S. Kox, *EGA*, Bruselas, Bélgica; Dra. M. L. Pombo, *Organización Panamericana de la Salud*, Washington, D.C., Estados Unidos; Dra. I. Knezevic y Dr. Jeewon Joung, *FCH/IVB/QSS*, *Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza.

Tomando en cuenta las observaciones y recomendaciones proporcionadas por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS (ECBS, en sus siglas en inglés) sobre el documento BS/08.2101, los miembros del grupo de redacción elaboraron el tercer borrador, y seguidamente se llevo a cabo la reunión en Tokio, del 16 al 18 de febrero del 2009. A la reunión asistieron:

Dr. Seung Hwa Hong y Dr. Jeewon Joung, *Korea Food and Drug Administration*, Seúl, República de Corea; Dr. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate*, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. Peter Richardson, *European Medicines Agency*, *Quality of Medicines Sector*, Londres, Reino Unido; Dra. Emily Shacter y Dr. Keith Webber, *Food and Drug Administration*, Bethesda, Maryland, Estados Unidos; Dra. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemania; Dr. Teruhide Yamaguchi, *National Institute of Health Sciences*, Japón; Dra. Ivana Knezevic y Dr. Hye-Na Kang, *FCH/IVB/QSS*, *Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza.

El cuarto borrador de estas directrices revisadas fue preparado por Dr. Elwyn Griffiths, Dra. Catherine Njue y Dr. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate*, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. Hans-Karl Heim y Dra. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemania; Dr. Jeewon Joung, *Korea Food and Drug Administration*, Seúl, República de Corea; Dr. Teruhide Yamaguchi, *National Institute of Health Sciences*, Japón; Dra. Ivana Knezevic y Dr. Hye-Na Kang, *FCH/IVB/QSS*, *Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, Suiza, tras una Consulta de la OMS y Health Canada sobre las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares celebrada en Ottawa, del 15 al 17 de julio del 2009, en la que participaron y son meritorias de agradecimiento las siguientes personas:

Sra. A. Abas, *Ministry of Health Malaysia*, *Jalan University*, Selangor, Malasia; Dr. K. Baek, *Korea Food and Drug Administration*, Seúl, República de Corea; Dr. S. Kozlowski, *FDA/CDER/OPS*, Bethesda, Maryland, Estados Unidos; Dr. H. M. J. Leng, *School of Pharmacy University of the Western Cape*, Sudáfrica; Dr. J. Luo, *States Food and Drug Administration (SFDA)*, Beijing, República Popular de China; Sra. Y. H. Nuñez, *Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)*, Habana, Cuba; Dr. S. Shani, *Ministry of Health and Social Welfare Government of India* FDA, Nueva Delhi, India; Dr. K. Shokraie, *Food and Drug Ministry of Health*, Teherán, Irán; Dr. K. Tungsanga, *Chulalongkorn University*, Bangkok, Tailandia; Dr. J. Wang, *National Institute for the Control of Pharmaceutical & Biological Products*, Beijing, República Popular de China; Sra. M. Chultem, Dr. A. Klein, Dr. A. Ridgway y Dr. J. Wang, *Biologics and Genetic Therapies Directorate*, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. H. Malhotra, *SMS Medical College Hospital*, Jaipur, India, representante de DCVMN; Dr. P. D. Picon, *Universidade Federal de Rio Grande do Sul*, Brasil, representante de DCVMN; Dr. J. Mascaro, *Elan Pharma International*, Irlanda, representante de IFPMA; Dr. A. Fox, *Amgen*, Cambridge, Reino Unido, representante de IFPMA; Dr. S. Day, *Roche Products Ltd.*, Hertfordshire, Reino Unido, representante de IFPMA; Dr. M. Fletcher, *Pfizer Global R&D*, New London, Estados Unidos, representante de IFPMA; Dr. S. Eisen, *TEVA*, Londres, Reino Unido, representante de la EGA; Dr. I. Ahmed, *Hospira*, Illinois, Estados Unidos, representante de EGA; Dr. S. Balser, *Sandoz Biopharmaceuticals*, Oberhaching, Alemania, representante de EGA; Dr. R. Krause, representante de IFPMA, Ginebra, Suiza, representante de *International Association for Biologics Standardization (IABS)*.

La Dra. Ivana Knezevic y el Dr. Hye-Na Kang de la OMS prepararon el documento WHO/BS/09.2110 para su consideración durante la sexagésima reunión del Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS (ECBS), celebrado en Ginebra en el 2009. El Comité de Expertos introdujo nuevas modificaciones

en el documento para dar lugar al documento actual. Se debe un reconocimiento especial a la Dra. Catherine Njue, de *Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada*, en Ottawa y a la Dra. Marie Bielsky, de *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, de Londres, por sus comentarios y recomendaciones durante la reunión del ECBS.

Bibliografía

1. *Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology*. En: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-first report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1991, Anexo 3 (WHO Technical Report Series, No. 814).
2. *Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals*. En: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1998, Anexo 1 (WHO Technical Report Series, No. 878).
3. Materiales de referencia de la OMS en materia de citocinas, factores de crecimiento y sustancias hormonales (<http://www.who.int/bloodproducts/Catalogue/en/index.html>).
4. Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals*, 2008, 36(4):269-76.
5. *Good manufacturing practices for biological products*. En: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992, Anexo 1 (WHO Technical Report Series, No. 822).
6. ICH safety guidelines. *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals* (S6), 1997.
7. ICH quality guidelines. *Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process* (Q5E), 2004.
8. ICH efficacy guidelines. *Choice of control group and related issues in clinical trials* (E10), 2000.
9. ICH efficacy guidelines. *Statistical principles for clinical trials* (E9), 1998.
10. Comité de Medicamentos de Uso Humano. *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. Londres, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, 2007 (CHMP/BMWP/14327).
11. ICH efficacy guidelines. *Pharmacovigilance planning* (E2E), 2004.
12. *Meeting report on WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products*, Ginebra, 4 y 5 de septiembre del 2006 (INN working report 07.211) (http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_ReportSept2006.pdf).
13. Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo, Artículo 10(4), 6 de Noviembre del 2001.
14. Comité de Medicamentos de Uso Humano. *Guideline on similar biological medicinal products*. Londres, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, 2005 (CHMP/437/04).
15. Comité de Medicamentos de Uso Humano. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues*. Londres, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, 2006 (CHMP/BMWP/49348).
16. Comité de Medicamentos de Uso Humano. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. Londres, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, 2006 (CHMP/BMWP/42832).
17. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Cresoenzi T, Fraser B, y cols. FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6:437-42.

Versão Português

Contribuintes de traduções

O documento original em inglês “*Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*”, elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), foi adotado no ano de 2009 pelo Comitê de Especialistas em Padronização Biológica da OMS. Posteriormente, no ano de 2011, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) realizou a sua tradução para o idioma espanhol e português.

A revisão dos termos técnicos incluídos nessas traduções foi realizada pelos membros do Grupo de Trabalho de Produtos Biotecnológicos (GT-BIO) da Rede Pan-americana para a Harmonização da Regulação Farmacêutica (Rede PARF). A edição final do documento foi realizada e diagramada por Matilde E. Molina, pertencente à Área de Serviços de Saúde baseados na Atenção Primária em Saúde (HSS), da OPAS.

Integrantes do Grupo de Trabalho de Produtos Biotecnológicos (GT BIO):

Coordenador

- Marcelo Moreira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA/Brasil

Membros Titulares

- Patricia Aprea, Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica, ANMAT/Argentina
- Hans Vásquez, Direção Geral de Medicamentos, Insumos e Drogas, DIGEMID/Perú
- Gioconda Castillero, Direção Nacional de Farmácia e Drogas/Panamá
- Elwyn Griffiths, Health Canada/Canadá
- Junia Walcott, Ministério da Saúde/Trinidad y Tobago
- Olga L. Jacobo, Centro para o Controle Estatal da Qualidade dos Medicamentos, CECMED/Cuba
- María T. Ibarz, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, INH “RR”/Venezuela
- José M. Cousiño, Federação Latino-americana das Indústrias Farmacêuticas/FIFARMA
- Néstor Annibali, Associação Latino-americana de Indústrias Farmacêuticas/ALIFAR

Membros Alternos

- Marcelo Moreira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA/Brasil
- Patricia Carmona, Instituto de Saúde Pública, ISP/Chile
- Ana B. Cordero, Direção Geral de Regulação, Vigilância e Controle da Saúde/Guatemala
- Maryam Hinds, Serviços de Medicamentos/Barbados
- Valentina Carricarte, Associação Latino-americana de Industrias Farmacêuticas/ALIFAR

Secretariado

- María L. Pombo, Projeto de Medicamentos e Tecnologias Sanitárias (HSS/MT)/Organização Pan-americana da Saúde

Antecedentes

O desenvolvimento de produtos biotecnológicos³ tem crescido extremamente rápido, devido a sua importância na prevenção, diagnóstico, controle e tratamento de enfermidades. Sua regulação enfrenta novos desafios em comparação com a regulação de medicamentos convencionais obtidos por síntese química.

No ano de 2009, o Comitê de Especialistas em Padronização Biológica da Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou o documento intitulado “*Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)*”⁴.

Estas diretrizes forem elaboradas com o objeto de oferecer recomendações gerais para a autorização de um grupo de produtos biotecnológicos, denominados pela OMS produtos bioterapêuticos similares (PBS), baseando sua aprovação na comprovação de sua semelhança em relação a um produto de referência previamente autorizado pela Autoridade Reguladora Nacional (ARN) correspondente. O âmbito de aplicação deste documento está dirigido aos produtos bioterapêuticos bem estabelecidos e caracterizados, tais como as proteínas terapêuticas derivadas da técnica de DNA recombinante (produtos biotecnológicos).

Esta publicação apresenta as versões em espanhol e português do referida diretrizes. Ela constitui o Documento Técnico Nº. 7 da Rede Pan-americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF) e tem por objeto facilitar a divulgação de seu conteúdo em países de língua espanhola e portuguesa na Região das Américas, de forma que as recomendações contidas na Guia possam ser adotadas total ou parcialmente, ou sejam implantadas como base para o estabelecimento de marcos normativos nacionais para o registro sanitário de produtos biotecnológicos similares.

A elaboração do Documento Técnico Nº 7 da Rede PARF foi possível graças à colaboração do Grupo de Trabalho de Produtos Biotecnológicos (GT-BIO) o qual, dentro de seus objetivos e em seu plano de trabalho, estabeleceu facilitar o acesso em nível Regional às regulamentações de produtos biotecnológicos.

Este grupo iniciou suas atividades em 2010 e a sua missão está orientada para “*Promover o desenvolvimento da regulamentação de produtos biotecnológicos nos países da Região das Américas, gerando mecanismos mais eficazes e harmonizados para a regulação desta categoria de medicamentos*”.

-
3. Produtos biotecnológicos são medicamentos que têm sido obtidos a partir de cultivos de células animais e de cultivos microbianos. Constituem proteínas obtidas pela técnica de DNA recombinante expressas em tecidos animais o em formas de vida microbianas, incluindo os produtos obtidos através da técnica de anticorpos monoclonais. [Organização Pan-americana da Saúde. Glossário de medicamentos: Desenvolvimento, avaliação e uso. Primeira edição. Washington D.C.: OPAS; 1999. Disponível em <http://paho.publisher.ingentaconnect.com/content/paho/paho999/1999/00000001/00000001.jsessionid=3dv5qfulfl6lu.alice>].
 4. WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Geneva, 19-23 October, 2009. “*Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)*”. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/.

1. Introdução

Os produtos bioterapêuticos (bioterapêuticos) guardam uma história bem-sucedida no tratamento de muitas doenças fatais e crônicas. Entretanto, seus custos são frequentemente altos, o que limita o seu acesso pelos pacientes, particularmente nos países em desenvolvimento. Recentemente, a expiração das patentes e proteção de dados para o primeiro grande grupo de bioterapêuticos inovadores marcou o início de uma era de produtos formulados para serem similares a um produto inovador registrado. Esses produtos dependem, em parte, para o seu registro sanitário, de informações prévias com respeito à segurança e à eficácia obtidas com os produtos inovadores. A experiência clínica e o perfil de segurança estabelecidos dos produtos inovadores devem contribuir para o desenvolvimento dos produtos bioterapêuticos similares (PBSs). Uma variedade de termos, como *“biosimilar products”*, *“follow-on protein products”* e *“subsequent entry biologics”* foram criados por diferentes autoridades e países para descrever tais produtos.

O termo “medicamento genérico” é usado para descrever os produtos farmacêuticos com estrutura química de pequenas moléculas, os quais são estruturalmente e terapeuticamente equivalentes a um produto inovador, cuja patente ou período de proteção de dados tenham expirado. A demonstração da bioequivalência do medicamento genérico com um produto de referência é geralmente apropriada e suficiente para inferir equivalência terapêutica entre o medicamento genérico e o produto de referência. No entanto, o enfoque estabelecido para os medicamentos genéricos não é adequado para o desenvolvimento, a avaliação e o registro sanitário dos PBSs, já que os bioterapêuticos consistem de proteínas relativamente grandes e complexas de difícil caracterização. A resposta clínica dos bioterapêuticos também pode ser muito influenciada pelo processo de fabricação, e alguns estudos clínicos também serão necessários para respaldar a segurança e a eficácia de um PBSs.

Como parte de seu mandato para assegurar qualidade, segurança e eficácia internacionais dos bioterapêuticos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fornece normas e padrões internacionalmente aceitos para a avaliação desses produtos (1-2). As normas redigidas, estabelecidas através do Comitê Técnico para Normalização Biológica (ECBS em inglês), servem de base para o estabelecimento das exigências nacionais para produção, controle de qualidade e regulamentação geral dos medicamentos biológicos. Além disso, os Padrões Internacionais são ferramentas essenciais ao estabelecimento da potência para os medicamentos biológicos em todo o mundo (3). Com frequência, esses são usados como padrões primários para a “calibragem” dos padrões secundários que são diretamente usados nas análises biológicas.

Cada vez mais, um grande número de PBSs (1) estão em desenvolvimento, ou já estão registrados em muitos países, e, em 2007, a OMS reconheceu, formalmente, a necessidade de diretrizes para a avaliação e regulamentação geral (4) desses produtos. Este documento pretende prover orientação para o desenvolvimento e a avaliação de tais bioterapêuticos. Contudo, estas diretrizes servirão como um documento ativo, o qual será aprimorado mais tarde em função do progresso, conhecimento e experiência científicos.

É essencial que o padrão de evidência, apoiando as decisões para a concessão de registro aos PBSs, seja suficiente para assegurar que o produto alcance os níveis aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia na garantia da saúde pública. Além disso, espera-se que a elaboração dos dados exigidos e das considerações para o registro sanitário desses produtos facilite o desenvolvimento e o acesso global a bioterapêuticos de qualidade, segurança e eficácia garantidas, com preços mais acessíveis. Na maioria dos casos, a sua autorização será avaliada caso a caso, e a quantidade de dados exigidos por uma Autoridade Regulatória Nacional (ARN) pode variar. Entretanto, espera-se que diretrizes com os princípios científicos de avaliação dos PBSs ajudem na harmonização dos requisitos em todo o mundo e levem a mais facilidade e rapidez na aprovação e garantia da qualidade, segurança e eficácia desses produtos. É importante observar que os bioterapêuticos que não demonstrem serem similares a um produto bioterapêutico de referência (PBR), segundo indicado nessas diretrizes, não devem ser descritos como “similares” nem chamados de PBSs. Tais produtos poderiam ser registrados por meio dos processos normais que utilizam um conjunto de dados não-clínicos e clínicos mais extensos, por uma aplicação de um registro sanitário completo.

Reconhece-se que várias questões importantes associadas ao uso dos PBSs devem ser definidas pelas autoridades nacionais. Estas incluem, mas não se limitam a:

- questões de propriedade intelectual;
- intercambiabilidade e substituição do PBS por um PBR; e
- rotulagem, bula e informação de prescrição.

Por isso, as questões acima não são detalhadas neste documento.

2. Objetivo

Este documento tem como objetivo fornecer os princípios internacionais adequados para o registro sanitário dos produtos bioterapêuticos considerados como similares aos produtos bioterapêuticos com qualidade, segurança e eficácia garantidas, e que tiveram registros concedidos fundamentado em um dossiê completo de registro sanitário. Com base na similaridade comprovada, o registro sanitário de um PBS dependerá, em parte, de dados clínicos e não-clínicos gerados com um produto bioterapêutico de referência (PBR) registrado. Esse documento pode ser adotado como um todo, ou parcialmente, pelas ARNs ao redor do mundo, ou usado como base para estabelecer estruturas normativas nacionais para a concessão de registros desses produtos.

3. Abrangência

Estas diretrizes se aplicam aos produtos bioterapêuticos bem-estabelecidos e bem-caracterizados, como *por exemplo*, as proteínas terapêuticas recombinantes derivadas de DNA.

As vacinas, os produtos derivados do plasma e os seus análogos recombinantes estão excluídos do escopo deste documento. Para esses produtos, as recomendações da OMS e diretrizes regulatórias estão disponíveis em <http://www.who.int/biologicals/areas/en/>.

4. Glossário

As definições dadas abaixo se aplicam aos termos usados nestas diretrizes. Elas podem apresentar diferentes significados em outros contextos.

avaliação comparativa

Comparação direta (*Head-to-head comparison*) das propriedades do PBS com as do PBR no mesmo estudo.

equivalente

Igual ou virtualmente idêntico no parâmetro de interesse. Eficácia equivalente entre dois medicamentos significa que são similarmente eficazes (nem melhor e nem pior) e quaisquer diferenças observadas não seriam clinicamente relevantes.

exercício de comparabilidade

Avaliação comparativa de um produto bioterapêutico com um produto inovador registrado com o objetivo de estabelecer similaridades em qualidade, segurança e eficácia. Os produtos devem ser comparados no mesmo estudo, com a utilização dos mesmos procedimentos.

farmacovigilância

A ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados aos medicamentos.

impureza

Qualquer componente presente no princípio ativo ou no medicamento que não seja o produto desejado, não seja uma substância relacionada com o produto, com excipiente ou com os componentes da solução tampão. Pode estar relacionada ao processo ou ao produto

imunogenicidade

A capacidade de uma substância de desencadear uma resposta imunológica ou reação (*por exemplo*, o desenvolvimento de anticorpos específicos, a resposta dos linfócitos T, reações alérgicas ou anafiláticas).

produto inovador

Um medicamento que foi registrado pelas autoridades reguladoras nacionais com base em um dossiê completo de registro; *ou seja*, as indicações aprovadas para uso foram concedidas com base em dados plenos de qualidade, eficácia e segurança.

medicamento

Tipo de produto farmacêutico que contém uma substância medicamentosa, geralmente em associação com excipientes.

medicamento genérico

Um medicamento genérico contém o mesmo princípio ativo que um medicamento inovador (comparador) e é seu bioequivalente. Como os medicamentos genéricos são idênticos nos princípios ativos, na dose, no efeito, na via de administração, na segurança, na eficácia e no uso pretendido, eles podem ser substitutos dos produtos inovadores.

não-inferior

Clinicamente não inferior a um comparador no parâmetro estudado. Um ensaio clínico de não-inferioridade é aquele cujo objetivo primário é indicar que a resposta ao produto de investigação não seja clinicamente inferior a um comparador por uma margem previamente especificada.

produto bioterapêutico bem-estabelecido

O produto bioterapêutico bem-estabelecido é aquele que foi comercializado por um período apropriado, com qualidade, eficácia e segurança comprovadas.

produto bioterapêutico similar (PBS)

Um produto bioterapêutico que é similar em termos de qualidade, segurança e eficácia quando comparado a um produto bioterapêutico de referência já registrado.

produto bioterapêutico de referência (PBR)

Um produto bioterapêutico de referência é usado como o comparador para os estudos de avaliação comparativa com o produto bioterapêutico similar, a fim de demonstrar a similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia. Somente um produto inovador registrado com base em um dossiê completo de registro pode ser eleito como PBR. Não se refere aos padrões de medição, como padrões internacionais, farmacopéicos ou nacionais, ou padrões de referência.

similaridade

A ausência de uma diferença relevante no parâmetro de interesse.

substância medicamentosa

Princípio ativo e moléculas associadas que podem ser posteriormente formuladas com excipientes, para a produção de um medicamento. Pode ser composto pelo produto desejado, por substâncias relacionadas com o produto, e por impurezas relacionadas ao produto e ao processo. Também pode conter outros componentes, como uma solução tampão.

5. Considerações científicas e conceito para o registro de PBSs

Na maioria dos países, a estrutura normativa para o registro sanitário de medicamentos genéricos está bem-establishada. Normalmente, infere-se (conclui-se) equivalência terapêutica entre o genérico e o produto de referência através da demonstração da identidade estrutural e da bioequivalência do medicamento genérico com o produto de referência. Contudo, o enfoque aplicado ao medicamento genérico não é apropriado para o registro sanitário dos PBSs, já que os produtos bioterapêuticos consistem, geralmente, de entidades difíceis de serem caracterizadas, relativamente grandes e complexas. Além disso, os PBSs são elaborados e controlados segundo o seu próprio desenvolvimento, porque o fabricante dos PBSs, normalmente, não tem acesso a todas as informações necessárias de fabricação sobre o produto inovador. Entretanto, mesmo as menores diferenças no processo de fabricação podem afetar a farmacocinética, a farmacodinâmica, a eficácia e a segurança dos produtos bioterapêuticos. Como resultado, estabeleceu-se que o método normal para o registro sanitário dos medicamentos genéricos, por meio dos estudos de bioequivalência, por si só, não seria cientificamente apropriado para os PBSs.

As decisões tomadas com respeito ao registro sanitário dos PBSs devem ser fundamentadas com evidências científicas. O ônus recai sobre um fabricante de um PBS para apresentar a evidência necessária para todos os aspectos de uma solicitação de concessão de registro. Como ocorre em qualquer programa de desenvolvimento de um medicamento, o desenvolvimento de um PBS inclui um enfoque gradual, começando com a caracterização e a avaliação dos atributos de qualidade do produto, seguido de estudos não-clínicos e clínicos. A caracterização e a comparação integrais no nível de qualidade são as bases para uma possível redução de dados no desenvolvimento não-clínico e clínico. Se diferenças entre o PBS e o PBR forem encontradas, em qualquer etapa, as razões fundamentais para as diferenças devem ser investigadas. Estas diferenças devem ser sempre explicadas e justificadas, podendo levar a exigência de dados adicionais (*por exemplo*: os dados de segurança).

Além dos dados de qualidade, os PBSs requerem dados não-clínicos e clínicos gerados com o produto propriamente dito. A quantidade de dados não-clínicos e clínicos considerados necessários dependerá do produto, ou da classe de produtos; do grau de caracterização possível executados com os mais modernos métodos analíticos; visando avaliar as diferenças observadas ou aquelas em potencial entre o PBS e o PBR, e da experiência clínica com a classe do produto (*por exemplo*, questões de segurança/imunogenicidade em uma indicação específica). Uma análise caso a caso é claramente necessária para cada classe de produto.

Um PBS é projetado para ser similar a um produto bioterapêutico registrado, quando existir substancial evidência de segurança e eficácia. A possibilidade de um PBS ser autorizado, com base em dados não-clínicos e clínicos reduzidos, depende da evidência da sua similaridade a um PBR apropriado por meio do exercício de comparabilidade. Os fabricantes devem demonstrar um conhecimento completo do seu produto, do processo de fabricação, consistente e robusto, e apresentar um dossiê completo de qualidade que inclui uma caracterização completa do produto. O exercício de comparabilidade entre o PBS e o PBR, no aspecto qualidade, representa um elemento adicional ao tradicional dossiê completo de qualidade. Por isso, a redução dos requisitos de dados é somente possível para as partes não-clínicas e/ou clínicas do programa de desenvolvimento. A dosagem e a via de administração do PBS devem ser as mesmas que as do PBR.

Os estudos devem ser de natureza comparativa com o emprego de estratégias (métodos) analíticas sensíveis à detecção das diferenças potenciais entre o PBS e o PBR. Os estudos clínicos principais devem usar a formulação final do PBS. Caso contrário, será exigida evidência adicional da comparabilidade para demonstrar que o PBS a ser comercializado seja comparável àqueles usados nos principais estudos clínicos.

Se a similaridade entre o PBS e o PBR tiver sido convincentemente demonstrada, o PBS pode ser aprovado para uso em outras indicações clínicas do PBR que não tenha sido diretamente testado em ensaios clínicos - se justificativa científica apropriada para tal extrapolação for fornecida pelo fabricante (vide seção

10.7). As diferenças significantes entre o PBS e o PBR escolhido, detectadas durante o exercício de comparabilidade, seriam uma indicação de que os produtos não são similares, e dados mais extensos não-clínicos e clínicos poderão ser exigidos, para suportar a solicitação do registro sanitário.

Exercício de comparabilidade

O exercício de comparabilidade para um PBS é estruturado para indicar que o PBS tenha atributos de qualidade altamente similares quando comparado ao PBR. Entretanto, também inclui os estudos não-clínicos e clínicos que fornecem um conjunto integrado de dados comparativos. Os dados de comparabilidade, no nível de qualidade, podem ser considerados como um conjunto de dados adicionais àqueles normalmente exigidos para um produto inovador desenvolvido como um produto novo e independente. Esta é a base para a redução dos requisitos de dados não-clínicos e clínicos.

Embora as comparações de qualidade sejam empreendidas em diversos pontos em toda a aplicação/dossiê de qualidade, uma distinção deve ser feita entre requisitos de dados de qualidade usuais e aqueles apresentados como parte dos exercícios de comparabilidade. Seria útil apresentá-las em uma seção separada no módulo de qualidade.

6. Princípios importantes para o registro dos PBSs

- a. O desenvolvimento de um PBS envolve o exercício de comparabilidade gradual, começando com a comparação das características de qualidade do PBS e do PBR. A demonstração da similaridade de um PBS com um PBR, em termos de qualidade, é um pré-requisito para a redução do conjunto de dados não-clínicos e clínicos exigido para a concessão de registros. Depois de cada passo do exercício de comparabilidade, a decisão para seguir mais adiante com o desenvolvimento do PBS deve ser avaliada.
- b. A base para o registro sanitário de um produto como PBS depende da demonstração de similaridade com um PBR apropriado em termos de qualidade, e dos parâmetros não-clínicos e clínicos. A decisão para conceder registro a um produto como PBS deve ser baseada na avaliação de todo o pacote de dados para cada um desses parâmetros.
- c. Se diferenças relevantes são encontradas em termos de qualidade, ou nos estudos não-clínicos ou nos clínicos, o produto, provavelmente, não será qualificado como um PBS e mais um extensivo conjunto de dados não-clínicos e clínicos provavelmente será exigido para sustentar a solicitação para concessão de registros. Conforme definido neste documento, tais produtos não devem ser qualificados como PBS.
- d. Se os exercícios de comparabilidade e estudos com o PBS não forem realizados em todo o processo de desenvolvimento, como descrito neste documento de orientação, o produto final não deve ser denominado PBS.
- e. Os PBSs não são “medicamentos genéricos” e muitas características associadas com o processo de autorização, geralmente, não se aplicam.
- f. Os PBSs, como outros produtos bioterapêuticos, requerem vigilância regulatória efetiva, para o gerenciamento dos seus riscos em potencial e para a maximização seus benefícios.

7. Produto bioterapêutico de referência

A informação integral sobre o PBR contém a base para o estabelecimento da segurança, da qualidade e do perfil de eficácia, ao qual o PBS é comparado. O PBR também fornece a base para a seleção da dose e para a via de administração, e é utilizado nos estudos de comparabilidade necessários para o suporte da solicitação do registro sanitário. A demonstração do nível aceitável da similaridade entre o PBS e o PBR fornece a justificativa para que um conjunto reduzido de dados não-clínicos e clínicos seja utilizado na solicitação de autorização de comercialização do PBS. O PBR, então, é fundamental ao registro sanitário de um PBS.

Para apoiar concessão de registros do PBS, a similaridade entre o PBS e o PBR deve ser demonstrada por meio de avaliações comparativas com o PBR. O mesmo PBR deve ser usado ao longo de todo o exercício de comparabilidade.

A escolha de um PBR é de importância fundamental para a avaliação do PBS. A justificativa para a escolha do PBR deve ser fornecida pelo fabricante do PBS quando submetido à ARN. Tradicionalmente, as ARNs vêm requerendo o uso de um produto de referência registrado nacionalmente para o registro sanitário dos medicamentos genéricos. Esta prática, talvez, não seja viável para os países com deficiência de PBRs nacionalmente registrados. As ARNs teriam, então, de considerar a possibilidade de estabelecer critérios adicionais para orientar a aceitabilidade do uso de um PBR registrado ou abastecido em outros países. A utilização dos produtos de referência com eficácia e segurança comprovadas, em uma dada população, será um dos fatores a se considerar. Outro parâmetro talvez seja a experiência no mercado, além da duração e do tempo de mercado.

Considerações para a escolha do produto bioterapêutico de referência

Como a escolha de um PBR é essencial ao desenvolvimento de um PBS, deve-se considerar o seguinte:

- O PBR deve ter sido comercializado por um período adequado e ter um volume de uso comercial relevante à demonstração da similaridade com um corpo substancial de dados aceitáveis em relação à segurança e à eficácia;
- O fabricante tem que demonstrar que o PBR escolhido é apropriado para sustentar a solicitação de autorização de comercialização de um PBS;
- O PBR deve ser registrado com base em dados completos de qualidade, segurança e eficácia. Por isso, o PBS não deve ser considerado como uma opção para PBR;
- O mesmo PBR deve ser usado em todo o desenvolvimento do PBS (*ou seja*, para os estudos de comparabilidade em termos de qualidade, e estudos não-clínicos e clínicos);
- A substância medicamentosa do PBR e do PBS deve ser similar;
- A dosagem e a via de administração do PBS devem ser as mesmas que as do PBR;
- Os seguintes fatores devem ser considerados ao se escolher um PBR que seja comercializado em outro país:
- O PBR deve ser registrado e amplamente comercializado em outro país que tenha arcabouço regulatório e princípios bem-estabelecidos, assim como considerável experiência de avaliação de produtos bioterapêuticos e atividades de vigilância pós-registro;
- A aceitação de um PBR para a avaliação de um PBS, em um país, não implica na aprovação do uso do PBR pela ARN daquele país.

8. Qualidade

A comparação de qualidade, mostrando similaridade molecular entre o PBS e o PBR é imprescindível para justificar que a segurança clínica e o perfil de eficácia do PBR também devem ser aplicados ao PBS, para que se possa reduzir a extensão de dados não-clínicos e clínicos exigidos para o PBS. Em condições ideais, o desenvolvimento de um PBS envolve a caracterização completa de um número representativo de lotes do PBR e, depois, o desenho de um processo de fabricação que reproduza um produto altamente similar com o PBR em todos os atributos de qualidade do produto, clinicamente relevantes; *ou seja*, aqueles atributos do produto que poderiam repercutir no desempenho clínico. Um PBS é, em geral, derivado de outro banco de célula-mestre isolado e independente, que utiliza processos e controle de fabricação independentes. Estes devem ser selecionados e projetados para satisfazer os critérios necessários de comparabilidade. Um dossiê completo tanto para a substância medicamentosa quanto para o produto medicamentoso sempre será exigido, o que cumpre com as normas das ARNs para os produtos inovadores.

Um maior conhecimento da relação entre as propriedades bioquímicas, físico-químicas e biológicas do produto e dos resultados clínicos facilitará o desenvolvimento de um PBS. Devido à natureza heterogênea das proteínas (especialmente aquelas com extensivas modificações pós-traducionais, como as glicoproteínas), as limitações de algumas técnicas analíticas e a natureza geralmente imprevisível das consequências clínicas das pequenas diferenças nas propriedades estruturais/físico-químicas da proteína, a avaliação de comparabilidade terá que ser realizada independentemente para cada produto. *Por exemplo*, a oxidação de certos resíduos de metionina em uma proteína pode não ter nenhum impacto sobre a atividade clínica, enquanto que, em outra proteína, pode reduzir significativamente a atividade biológica intrínseca da proteína, ou pode aumentar sua imunogenicidade. Assim, as diferenças dos níveis de oxidação da metionina no PBR e no PBS precisariam ser avaliadas e, se presentes, sua relevância clínica deveria ser avaliada e discutida.

Para analisar a comparabilidade, o fabricante deve realizar uma caracterização integral físico-químico e biológica do PBS nas avaliações comparativas com o PBR. Todos os aspectos de qualidade e heterogeneidade do produto devem ser avaliados (vide caracterização abaixo).

O alto grau de similaridade entre um PBS e um PBR é a base para se reduzir os requisitos não-clínicos e clínicos para o registro sanitário. No entanto, algumas diferenças provavelmente serão encontradas, *por exemplo*, devido às diferenças em impurezas ou excipientes. Tais diferenças devem ser avaliadas com relação ao seu potencial impacto na segurança e na eficácia clínica de um PBS e justificadas, *por exemplo*, os próprios resultados de um estudo ou dados de bibliografia que permitam tais diferenças, devem ser fornecidos. As diferenças desconhecidas de relevância clínica, particularmente as relacionadas à segurança, talvez tenham que ser abordadas em outros estudos antes ou após a comercialização. As diferenças nos atributos de qualidade conhecidos por terem impacto potencial sobre a atividade clínica influenciarão na consideração de nomear tal produto como PBS. *Por exemplo*, se são encontradas diferenças nos padrões de glicosilação que alterem a biodistribuição do produto e, desse modo, mudem o esquema de doses, este produto não pode ser considerado um PBS. Outras diferenças entre o PBS e o PBR talvez sejam aceitáveis e não desencadeariam a necessidade de avaliação não-clínica e/ou clínica adicional. *Por exemplo*, uma proteína terapêutica, com níveis inferiores dos agregados protéicos, na maioria dos casos, supostamente teria um melhor perfil de segurança que o PBR e não necessitaria de avaliação clínica adicional. De outra forma, se a heterogeneidade nos aminoácidos terminais do PBR for conhecida, e suficientemente documentada, sem afetar a bioatividade, distribuição, ou imunogenicidade do PBR ou produtos similares em sua classe, então, poderia não haver necessidade de estudos de segurança clínica ou eficácia adicionais, baseados nesta heterogeneidade do PBR e do PBS.

Devido à indisponibilidade de substância medicamentosa para o PBR, o fabricante do PBS, normalmente, usará um medicamento comercial para o exercício de comparabilidade. O medicamento comercial, por definição, estará numa apresentação final contendo a(s) substância(s) medicamentosa(s) formulada(s) com os excipientes. Deve ser verificado que eles não interferem nos métodos analíticos e, desse modo, não repercutem nos resultados dos testes. Se a substância medicamentosa do PBR precisa ser purificada de um medicamento de referência, para que fique apropriada a caracterização, estudos devem ser realizados para

demonstrar que a heterogeneidade do produto e os atributos relevantes da fração ativa não são afetados pelo processo de isolamento. O enfoque empregado para isolar e comparar o PBS ao PBR deve ser justificado e demonstrado com dados apropriados à proposta planejada. Quando possível, o produto deve ser testado com e sem manipulação.

8.1. Processo de fabricação

A fabricação de um PBS deve ser baseada em um processo de produção integralmente desenhado que considere todas as diretrizes relevantes. O fabricante precisa demonstrar a consistência e a robustez do processo de fabricação executando as Boas Práticas de Fabricação (5), os procedimentos modernos de controle de qualidade e de garantia, os controles internos do processo e a validação de processos. O processo de fabricação deve cumprir com as mesmas normas, segundo o previsto pela ARN para os produtos inovadores. O processo de fabricação deve ser otimizado para minimizar as diferenças entre o PBS e o PBR para (a) maximizar a capacidade de se reduzir os requisitos clínicos de comprovação do PBS, com base no histórico clínico do PBR, e (b) minimizar qualquer impacto previsível na segurança e na eficácia clínica do produto. Algumas diferenças entre o PBS e o PBR são esperadas e podem ser aceitáveis, desde que se apresente justificativa apropriada com respeito ao impacto negativo no desempenho clínico.

Entende-se que um fabricante desenvolvendo um PBS não tem acesso aos detalhes confidenciais do processo de fabricação do PBR, de tal maneira que o processo diferirá do processo registrado para o PBR (a menos que haja uma disposição contratual com o fabricante do PBR). O processo de fabricação para um PBS deve empregar ciência e tecnologia de ponta para se conseguir um PBS de alta qualidade que seja o mais similar possível ao PBR. Isto envolverá uma avaliação ampla do PBR, antes do desenvolvimento do processo de fabricação para o PBS. O fabricante do PBS deve reunir todo conhecimento disponível do PBR com respeito ao tipo de célula hospedeira, à formulação e ao sistema de fechamento de recipientes usados para a comercialização do PBR. Conforme seja o caso, o fabricante do PBS deve então determinar o impacto em potencial, ao mudar qualquer um desses elementos, na qualidade, segurança e eficácia do produto, com base em evidências disponíveis de informação pública e experiência em uso anterior do PBR. O fabricante do PBS deve aplicar este conhecimento ao desenhar o processo de fabricação. A justificativa para a aceitação dessas diferenças tem de ser mostrada com base em concretas experiências científicas e clínicas, tanto com o PBS quanto com o PBR.

Como regra geral, o produto deve ser expresso e produzido no mesmo tipo de célula hospedeira que o PBR (*por exemplo*, *E. coli*, células de CHO, etc.), a fim de minimizar o potencial de importantes mudanças nos atributos críticos de qualidade da proteína, e evitar a introdução de certos tipos de impurezas relacionadas ao processo (*por exemplo*, as proteínas das células hospedeiras, as endotoxinas, os polissacarídeos de levedura) que poderiam impactar nos resultados clínicos e na imunogenicidade. O tipo da célula hospedeira para a fabricação do PBS apenas deve ser trocado se o fabricante puder demonstrar convincentemente que a estrutura da molécula não será afetada ou que o perfil clínico do produto não será alterado. *Por exemplo*, a somatropina produzida nas células de levedura parece ter características semelhantes à somatropina expressa em *E. coli*. Na maioria dos casos, porém, o uso de um tipo de célula hospedeira diferente não será factível para as glicoproteínas, porque os padrões de glicosilação variam significativamente entre os diferentes tipos de células hospedeiras.

Deve ser oferecido uma descrição completa e um pacote de dados delineando o processo de fabricação, iniciado com o desenvolvimento de vetores de expressão e bancos de células, cultivo celular/fermentação, colheita, reações de purificação e modificação, enchimento a granel ou embalagem final, e armazenamento. Os estudos de desenvolvimento realizados para estabelecer e validar a dosagem, a formulação e o sistema de fechamento dos recipientes (incluindo o de integridade para prevenir contaminação microbiana), e instruções de uso, devem ser também documentados (vide diretrizes relevantes, como as do ICH).

8.2. Caracterização

A caracterização completa tanto do PBR como do PBS deve ser realizada com técnicas bioquímicas, biofísicas e biológicas analíticas, modernas e apropriadas. Para o(s) princípio(s) ativo(s) (*ou seja*, o produto

desejado), devem ser fornecidos detalhes sobre a estrutura de ordem primária e maior, as modificações pós-traducionais (incluindo, mas não se limitando às glicoformas), a atividade biológica, a pureza, as impurezas, as substâncias (variantes) relacionadas com produto (ativo) e as propriedades imunoquímicas, quando pertinente.

Durante um exercício de comparabilidade, exigem-se estudos de caracterização direta que comparem o PBS ao PBR. A estrutura primária do PBS e do PBR deve ser idêntica.

Caso sejam encontradas diferenças entre o PBS e o PBR, os impactos potenciais na segurança e eficácia do PBS devem ser avaliados. Os limites pré-definidos devem ser considerados com antecedência. A avaliação dos resultados deve incluir a investigação das diferenças encontradas entre o PBS e o PBR. Esta determinação será baseada no conhecimento da relação entre os atributos de qualidade do produto e a atividade clínica do PBR e produtos relacionados, na história clínica do PBR e nas diferenças de lote a lote para os lotes comerciais do PBR. *Por exemplo*, devem-se justificar os atributos de qualidade, como a composição e o perfil da glicosilação, a atividade biológica conhecida e que se sabe está relacionada com a atividade clínica e a atividade de ligação do receptor.

O conhecimento das limitações analíticas de cada técnica utilizada para caracterizar o produto (*por exemplo*, os limites da sensibilidade, o poder de resolução) deve ser aplicado na determinação da similaridade. Devem ser fornecidos dados brutos representativos para todos os métodos analíticos complexos (*por exemplo*, reproduções de alta qualidade dos géis, cromatogramas, *etc.*), além de dados tabulares resumindo o conjunto completo de dados e mostrando os resultados de todas as análises de liberação e de caracterização realizados com PBS e o PBR.

Os seguintes critérios devem ser considerados durante o exercício de comparabilidade:

8.2.1. Propriedades físico-químicas

A caracterização físico-química deve incluir a determinação da estrutura de ordem primária e maior (secundária/terciária/quaternária) com os métodos analíticos apropriados (*por exemplo*, espectrometria de massa, RMN) e outras propriedades biofísicas. Um grau inerente de heterogeneidade estrutural ocorre nas proteínas, devido ao processo de biossíntese, tal que o PBR e o PBS provavelmente conterão uma mistura das formas modificadas pós-traducionalmente. Esforços apropriados devem ser feitos para investigar, identificar e quantificar estas formas.

8.2.2. Atividade biológica

A atividade biológica é a habilidade específica ou a capacidade de o produto de conseguir um efeito biológico definido. Utiliza-se para diversos fins na avaliação da qualidade do produto e é necessária para a caracterização e análise de lotes. Em condições ideais, os testes biológicos refletirão o mecanismo de ação da proteína compreendido e, portanto, servirá de associação com a atividade clínica. Um teste biológico é uma medida de qualidade da “função” do produto protéico e pode ser usado para determinar se uma variante de um produto possui o nível apropriado da atividade (*ou seja*, uma substância relacionada ao produto), ou é inativo (o que, por isso, é definida como uma impureza). Os testes biológicos também complementam as análises físico-químicas ao confirmarem a estrutura molecular estrutural de ordem maior corretamente. Assim, o uso de um teste(s) biológico(s) relevante(s), com precisão e acurácia apropriada, consiste(m) em um meio importante de confirmar que não existe uma diferença significativa funcional entre o PBS e o PBR.

Para um produto com atividades biológicas múltiplas, os fabricantes devem realizar, como parte da caracterização do produto, um conjunto de testes funcionais relevantes desenhados para avaliar a variedade de atividades do produto. *Por exemplo*, certas proteínas possuem múltiplos domínios funcionais que expressam atividades enzimáticas e atividades de ligação entre os receptores. Em tais situações, os fabricantes devem avaliar e comparar todas as atividades funcionais relevantes do PBS e do PBR.

Potência é a medida quantitativa da atividade biológica. Um teste de potência relevante e validado deve fazer parte da especificação da substância medicamentosa e/ou do produto medicamentoso.

Os resultados dos testes de potência devem ser fornecidos e expressos nas unidades da atividade. Quando possível (*por exemplo*, para análises bioquímicas *in vitro*, como testes enzimáticos ou provas de ligação), os resultados podem ser expressos em atividades específicas (*por exemplo*, unidade/mg da proteína). Os testes devem ser calibrados por um padrão nacional ou internacional ou por um reagente de referência, quando disponível e apropriado. A OMS fornece os padrões internacionais e os reagentes de referência que servem como fontes de referência de definição da atividade biológica, expressa em uma unidade internacional ou em padrões internacionais de unidade. Padrões internacionais e reagentes de referência estão destinados à calibração dos padrões nacionais de referência (http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/). Por isso, padrões internacionais ou nacionais e reagentes de referência devem ser usados para determinar a potência e para expressar resultados em UI ou U. Eles não se destinam para uso como um PBR durante o exercício de comparabilidade.

As análises biológicas podem ser usadas para outros fins que não o de determinação da potência. *Por exemplo*, um teste biológico relevante é essencial para determinar se os anticorpos que se desenvolvem em resposta ao produto possuem atividade neutralizante que repercuta na atividade biológica do produto e/ou nos correspondentes endógenos, se presentes (vide seção 10.6).

8.2.3. Propriedades imunoquímicas

Quando as propriedades imunoquímicas fazem parte da caracterização (*por exemplo*, para os anticorpos ou produtos baseados em anticorpos), o fabricante deve confirmar que o PBS é equivalente ao PBR, em termos de especificidade, afinidade, cinética de ligação e atividade funcional de Fc, quando pertinente.

8.2.4. Impurezas

Devido ao acesso limitado a todas as informações necessárias sobre o processo de fabricação, assim como a substância medicamentosa do produto inovador, reconhece-se que a avaliação da similaridade dos perfis de impureza entre o PBS e o PBR torna-se geralmente difícil. Contudo, as impurezas relacionadas ao processo e ao produto devem ser identificadas, quantificadas com tecnologia de ponta e comparadas entre o PBS e o PBR. Algumas diferenças serão esperadas, porque as proteínas são produzidas por diferentes processos de fabricação. Se diferenças significativas forem observadas no perfil de impureza entre o PBS e o PBR, seu impacto potencial na eficácia e na segurança, incluindo imunogenicidade, deve ser avaliado. É fundamental conduzir testes apropriados para verificar as impurezas relacionadas ao processo, específicos para a linha celular usada para produção.

8.3. Especificações

Especificações são empregadas para comprovar a qualidade rotineira da substância medicamentosa e do medicamento, em vez de plenamente caracterizá-los. Como para qualquer produto bioterapêutico, as especificações para o PBS devem ser fixadas segundo descrito em diretrizes e monografias estabelecidas, quando estas existirem. Deve-se notar que as monografias farmacopéicas podem conter apenas um conjunto mínimo de requisitos para um produto específico e que parâmetros de testes adicionais podem ser exigidos. Referência aos métodos analíticos usados e aos limites de aceitação para cada parâmetro do teste do PBS deve ser fornecida e justificada. Todos os métodos analíticos referidos na especificação devem ser validados; a validação correspondente deve ser documentada.

As especificações para um PBS não serão as mesmas que para o PBR, já que os processos de fabricação serão diferentes e procedimentos analíticos e laboratórios distintos serão usados para os ensaios. Todavia, as especificações devem captar e controlar os importantes atributos de qualidade conhecidos do produto para o PBR (*por exemplo*, a identidade correta; a pureza, a potência; a heterogeneidade molecular, em termos de tamanho, a carga e a hidrofobicidade, se relevante; o grau de sialilação; o número de cadeias de polipeptídeos individuais; a glicosilação de um domínio funcional; os níveis de agregação; as impurezas, tais como a proteína de células hospedeiras e DNA). As especificações estabelecidas devem ser baseadas na experiência

do fabricante com o PBS (*por exemplo*, a história de fabricação; capacidade dos testes; perfil da segurança e eficácia do produto), e os resultados experimentais obtidos, mediante o teste, e comparando o PBS com o PBR. Devem ser empregados nas especificações estabelecidas lotes suficientes do PBS. O fabricante deve demonstrar, sempre que possível, que os limites fixados para uma dada especificação não sejam significativamente maiores do que o alcance da variabilidade do PBR durante o período máximo de armazenamento do produto, a menos que justificado.

8.4. Técnicas analíticas

Embora o poder dos métodos analíticos para a caracterização das proteínas tenha aumentado consideravelmente durante as últimas décadas, ainda há obstáculos para se caracterizar completamente os produtos bioterapêuticos complexos. É necessária uma série de análises de ponta para determinar a estrutura, a função, a pureza e a heterogeneidade dos produtos. Os métodos empregados devem separar e analisar diferentes variantes do produto com base em diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas das moléculas proteicas. *Por exemplo*, PAGE, cromatografia de troca iônica, focalização isoeletrica e eletroforese capilar, todos separam proteínas baseando-se na carga, mas o fazem sob diferentes condições e levando em conta diferentes propriedades físico-químicas. Como resultado, um método pode detectar variações que outro método não detecta. O objetivo da investigação de comparabilidade é ser o mais abrangente possível, a fim de minimizar a possibilidade não detectar as diferenças entre o PBR e o PBS que poderiam repercutir na atividade clínica. As limitações analíticas de cada técnica (*por exemplo*, os limites da sensibilidade, poder de resolução) devem ser consideradas ao fazer uma determinação da semelhança entre o PBS e o PBR.

A medida dos atributos de qualidade nos estudos de caracterização (*frente* aquelas contidas nas especificações) não requer necessariamente o uso dos testes validados, mas as análises devem ser cientificamente concretas e qualificadas; *por exemplo*, devem fornecer resultados que sejam significativos e confiáveis. Os métodos usados para medir os atributos de qualidade por liberação de lotes devem ser validados de acordo com as diretrizes relevantes, conforme o caso. Na solicitação para registro, deve ser fornecida uma descrição completa das técnicas analíticas empregadas para a liberação e a caracterização do produto.

8.5. Estabilidade

Os estudos de estabilidade devem estar em conformidade com diretrizes aplicáveis tais como recomendado pela ARN. Devem ser realizados estudos para mostrar quais métodos de liberação e caracterização são indicadores da estabilidade para o produto. Geralmente, estudos de estabilidade devem ser resumidos em um formato apropriado, como tabelas, e devem incluir resultados de estudos de degradação acelerados e estudos sob diversas condições de estresse (*por exemplo*, temperatura, luz, umidade, agitação mecânica). Os estudos de estabilidade acelerados compreendem um elemento importante na determinação da similaridade entre um PBS e um PBR, porque podem revelar de outro modo propriedades camufladas de um produto, o que justificariam uma avaliação adicional. Os estudos também são importantes para identificar as vias de degradação de um produto protéico. Os resultados obtidos a partir dos estudos de estabilidade acelerados podem mostrar que devem ser empregados controles adicionais no processo de fabricação e durante o transporte e a armazenagem do produto, a fim de assegurar sua integridade. Estudos acelerados de estabilidade comparativos, comparando o PBS e o PBR, são importantes para a determinação da similaridade dos produtos ao mostrar um perfil equivalente de deterioração. Entretanto, atualmente, o teste de estresse realizado de forma comparativa não fornece um valor adicional. Nas solicitações de registro, devem ser fornecidos dados brutos representativos, mostrando níveis de degradação do produto. Os dados de estabilidade devem representar as conclusões relacionadas às condições recomendadas para o transporte e armazenagem e ao período máximo de armazenagem para a substância medicamentosa, para o medicamento e para os intermediários do processo que possam ser armazenados por um período de tempo significativo. Estudos de estabilidade sobre a substância medicamentosa devem ser realizados com a utilização de containers e condições que são representativos das condições reais de embalagens e armazenamento. Estudos de estabilidade com o medicamento devem ser realizados no material de embalagem pretendido para o medicamento. Estudos de estabilidade conduzidos em condições de tempo e de temperatura reais determinarão as condições de armazenamento e o prazo de validade aprovados para o produto no registro sanitário, que podem ou não serem os mesmos que os do PBR.

9. Avaliação não-clínica

A parte não-clínica das diretrizes aborda a avaliação fármaco-toxicológica do PBS. O estabelecimento da segurança e da eficácia de um PBS requer, normalmente, a geração de alguns dados não-clínicos com o PBS.

9.1. Considerações gerais

A demonstração de um alto grau de similaridade molecular entre o PBS e o PBR reduz consideravelmente a necessidade de estudos não-clínicos, desde que o PBR já apresente um histórico clínico significativo. Os estudos não-clínicos devem ser conduzidos com a formulação final do PBS pretendido para uso clínico, salvo disposição em contrária justificada.

O desenho de um programa de estudo não-clínico apropriado requer uma compreensão clara das características do produto. Os resultados dos estudos de caracterização físico-química e biológica devem ser examinados sob o ponto de vista do impacto potencial na eficácia e na segurança. Quando se desenvolve um PBS, algumas diretrizes existentes talvez sejam relevantes e, por isso, devem ser levados em consideração; *por exemplo*, o documento “Note for preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals” (ICH S6) (6).

Os PBSs, com frequência, requerem a aplicação de enfoques únicos para avaliar sua segurança nos estudos não-clínicos. Problemas na avaliação não-clínica dos PBSs contendo proteínas recombinantes derivadas de biotecnologia como substâncias medicamentosas estão frequentemente relacionadas com o fato de que esses produtos:

- Podem apresentar atividade farmacodinâmica espécie-específica de tal maneira que ficaria, às vezes, difícil de identificar uma espécie relevante para a avaliação farmacodinâmica e toxicológica; e/ou
- como “proteínas estranhas”, iriam, geralmente, desencadear uma resposta de anticorpos nos estudos de longo prazo em animais. Assim, os resultados de estudos subcrônicos ou crônicos por dose repetida podem ser difíceis de interpretar, devido à formação dos complexos do anticorpo com a substância medicamentosa.

9.2. Considerações especiais

A avaliação não-clínica de um novo bioterapêutico normalmente abarca um amplo espectro de estudos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e toxicológicos (6). A quantidade de dados não-clínicos adicionais exigidos para estabelecer a segurança e a eficácia de um PBS é considerada como sendo altamente dependente dos fatores relacionados ao produto e à classe da substância. Os fatores que, com frequência, levam à necessidade de estudos adicionais não-clínicos incluem, mas não são restritos a:

- Fatores relacionados à qualidade:
 - Diferenças significativas no sistema de expressão celular comparado com o PBR;
 - Diferenças significativas nos métodos de purificação utilizados;
 - A presença de uma mistura complexa de um produto menos caracterizado - e/ou de impurezas relacionadas ao processo;
- Fatores relacionados às propriedades fármaco-toxicológicas da substância medicamentosa:
 - Mecanismo(s) de ação do medicamento é desconhecido ou pouco compreendido;
 - A substância medicamentosa é associada com toxicidade significativa e/ou apresenta um índice terapêutico estreito;
 - Experiência clínica limitada com o PBR.

Dependendo desses fatores, o espectro de estudos exigidos para se estabelecer a segurança e a eficácia do PBS pode variar consideravelmente e deve ser definido com base no caso a caso. *Por exemplo*, no caso de uma substância medicamentosa altamente complexa, que seja difícil de ser caracterizada pelas técnicas analíticas, e que possui um índice terapêutico estreito, o programa de desenvolvimento não-clínico pode abarcar uma porção significativa do espectro dos estudos descritos nas diretrizes relevantes, tal como no ICH S66. Por outro lado, para os produtos cuja substância medicamentosa e cujo perfil de impureza são bem caracterizados por meios analíticos, possuindo um amplo índice terapêutico, e para os quais está disponível uma extensiva experiência clínica, o programa de desenvolvimento não-clínico muito provavelmente será mais limitado. No entanto, um estudo direto de toxicidade por dose repetida, geralmente, deve constituir um requisito mínimo para a avaliação não-clínica de um PBS. Os estudos não-clínicos constituem uma parte do exercício global de comparabilidade. Por isso, os estudos devem ser de natureza comparativa e desenhada para detectar diferenças na resposta entre o PBS e o PBR, e não apenas a resposta para o PBS sozinho. Qualquer desvio a este enfoque deve ser apropriadamente justificado.

Estudos *in vitro*:

Ensaio como os estudos sobre ligação dos receptores ou ensaios baseados em células (*por exemplo*, proliferação celular ou testes de citotoxicidade) devem, normalmente, ser empreendidos para se estabelecer comparabilidade da atividade biológica/farmacodinâmica do PBS e do PBR. Tais dados já estão, usualmente, disponíveis pelos ensaios biológicos descritos na parte de qualidade do dossiê (vide capítulo 8.2.2). Referências a esses estudos podem ser feitas na parte não-clínica do dossiê.

Estudos *in vivo*:

Estudos em animais devem ser elaborados para maximizar as informações obtidas. Tais estudos deveriam ser de natureza comparativa (vide acima), devem ser realizados em (uma) espécie consideradas relevantes (*ou seja*, uma espécie na qual o PBR mostrou possuir atividade farmacodinâmica e/ou toxicológica) e empregar tecnologia de ponta. Caso o modelo permita, deve ser considerado o monitoramento de um número de desfechos, tais como:

- Atividade biológica/farmacodinâmica relevante à aplicação clínica. Esses dados geralmente devem estar disponíveis nos ensaios biológicos descritos na parte de qualidade do dossiê (vide capítulo 8.2.2), e referência a esses estudos podem ser disponibilizados na parte não-clínica do dossiê. Se possível, a atividade biológica pode ser avaliada como parte do estudo de toxicidade não-clínico por dose repetida (descrito abaixo). A avaliação *in vivo* da atividade biológica/farmacodinâmica pode ser dispensável se ensaios *in vitro*, que tenham sido validados para refletir com segurança a atividade farmacodinâmica clinicamente relevante do PBR, estiverem disponíveis.
- Toxicidade não-clínica como determinada em pelo menos um estudo de toxicidade por dose repetida, em uma espécie relevante, e incluindo informações toxicocinéticas. Essas informações devem incluir a determinação e a caracterização das respostas a anticorpos, incluindo os títulos de anticorpo anti-produto, a reatividade cruzada com as proteínas endógenas homólogas e a capacidade de neutralização do produto. A duração dos estudos deve ser suficientemente longa para permitir a detecção das diferenças potenciais na toxicidade e nas respostas de anticorpos entre o PBS e o PBR.

Além de ser uma parte do exercício global de comparabilidade, o estudo comparativo de toxicidade por dose repetida serve para confirmar que nenhuma toxicidade inesperada ocorrerá durante o uso clínico do PBS. Se realizado com a formulação final destinada para o uso clínico, o estudo de toxicidade por dose repetida, em princípio, permitirá a detecção da toxicidade potencial associada tanto à substância medicamentosa quanto às impurezas relacionadas ao produto e ao processo.

Embora o valor preditivo dos modelos animais para a imunogenicidade nos seres humanos seja considerado baixo, as medidas de anticorpos, se aplicável, devem estar incluídas no estudo de toxicidade por dose repetida para ajudar na interpretação dos dados toxicocinéticos e na avaliação, como parte do exercício global de comparabilidade, se houver diferenças importantes na estrutura ou impurezas imunogênicas entre o PBS e

o PBR (a resposta imunológica pode ser sensível às diferenças não detectadas nos procedimentos analíticos laboratoriais).

Dependendo da via de administração, talvez seja necessário avaliar a tolerância local. Se possível, esta avaliação pode ser realizada como parte do estudo de toxicidade por dose repetida descrito.

Com base na demonstração da similaridade entre o PBS e o PBR, pelo exercício de comparabilidade adicional, realizado como parte da avaliação de qualidade, normalmente, outros estudos toxicológicos de rotina, tais como segurança farmacológica, toxicologia reprodutiva, genotoxicidade e os estudos de carcinogenicidade, não são, em geral, requisitos para o teste não-clínico de um PBS, a menos que desencadeados pelos resultados de estudo de toxicidade por dose repetida ou pelo estudo de tolerância local e/ou por outras propriedades toxicológicas conhecidas do PBR (*por exemplo*, efeitos adversos conhecidos do PBR na função reprodutiva).

10. Avaliação clínica

Os dados clínicos principais/pivotal devem ser gerados a partir do produto derivado do processo de fabricação final e, por consequência refletir o produto para o qual está sendo buscada a autorização para comercialização. Qualquer desvio desta recomendação tem de ser justificado e dados adicionais podem ser exigidos, tal como de estudos ponte de FC comparando os perfis FC dos produtos das formulações anteriores e finais. Para mudanças no processo de fabricação, deve-se seguir a ICH Q5E (7).

Estudos clínicos devem ser formulados para demonstrar segurança e eficácia comparáveis do PBS e do PBR e, por isso, é preciso empregar estratégias de ensaios sensíveis o bastante para detectar diferenças relevantes entre os produtos, se houver (vide abaixo).

O exercício de comparabilidade clínica é um procedimento gradual que deve começar com os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, seguido dos ensaios pivotais clínicos. Se, em qualquer etapa, diferenças relevantes entre o PBS e o PBR forem detectadas, as razões têm de ser exploradas e justificadas. Se isto não for possível, o novo produto talvez não seja qualificado como um PBS e uma solicitação completa para registro sanitário (independente) deve ser considerada.

10.1. Estudos farmacocinéticos (FC)

O perfil FC é uma parte essencial da descrição básica de um medicamento e deve ser sempre investigado. Estudos de FC, em geral, devem ser realizados para as vias de administração aplicadas e utilizando doses dentro da classe da dose terapêutica recomendada para o PBR.

Os estudos de FC devem ser de natureza comparativa e formulada para permitir a detecção das diferenças em potencial entre o PBS e o PBR escolhido. Isto, geralmente, é melhor alcançado com estudos de FC de dose única e cruzados, em uma população de estudo homogênea, e utilizando uma dose em que a sensibilidade para detectar diferenças seja maior. *Por exemplo*, para um medicamento com a absorção saturável (saturação cinética), a dose terapêutica mais baixa seria mais apropriada, contanto que a análise empregada possa medir os níveis resultantes do medicamento no plasma com suficiente acurácia e precisão. Para reduzir a variabilidade não relacionada com as diferenças entre os produtos, estudos de FC poderiam ser realizados em voluntários saudáveis, caso seja considerado ético e cientificamente justificado. Se a substância medicamentosa investigada for conhecida por causar efeitos adversos e os efeitos farmacológicos ou riscos forem considerados inadmissíveis para os voluntários saudáveis, talvez seja necessário realizar os estudos de FC na população de pacientes proposta.

Em geral, os estudos de FC de dose única serão suficientes. No entanto, em casos de dose ou farmacocinética tempo-dependente, resultando em concentrações marcadamente mais altas em estado estacionário, do que o esperado dos dados de dose única, uma diferença em potencial no grau da absorção do PBS e do PBR poderia ser maior em estado estacionário do que após a administração em dose única. Em tais casos, seria aconselhável para o fabricante realizar adicionalmente um estudo comparativo com doses múltiplas para confirmar perfis de FC similares, também em estado estacionário, antes de começar o(s) ensaio(s) clínico(s) confirmatório(s). Nos estudos de FC em estado estacionário, o esquema de administração deve usar preferencialmente a dosagem mais elevada usualmente recomendada para o PBR.

A escolha por estudos de dose única, estudos de estado estacionário ou determinação repetida dos parâmetros de FC e a população em estudo deve ser justificada pelo fabricante. O desenho cruzado elimina a variabilidade entre os sujeitos e, por isso, comparado com o desenho paralelo, reduz o tamanho da amostra necessária para mostrar perfis de FC equivalentes entre o PBS e o PBR. As fases de tratamento devem ser separadas por uma fase adequada de *wash-out* (eliminação) para evitar o efeito de transferência. O desenho cruzado pode não ser apropriado para os medicamentos biológicos de meia-vida longa ou para as proteínas para as quais possivelmente haverá a formação dos anticorpos anti-produto. Nos desenhos paralelos, deve-se tomar cuidado para evitar desajustes relevantes em todas as variáveis prognósticas entre os grupos de

tratamento que poderiam afetar a farmacocinética da substância medicamentosa (*por exemplo*, origem étnica, fumante ou não-fumante, características metabólicas da população em estudo).

A comparação de FC entre o PBS e o PBR não só deve incluir absorção/biodisponibilidade, mas também deveria incluir características de eliminação; *ou seja*, *clearance* e/ou meia-vida de eliminação, uma vez que pode haver diferenças na taxa de eliminação do PBS e do PBR.

Os critérios de aceitação para a demonstração de FC semelhante entre PBS e o PBR devem ser pré-definidos e justificados de forma apropriada. Assinala-se que os critérios usados em estudos de FC padrões de comparabilidade clínicos (estudos de bio-equivalência) foram elaborados para os produtos quimicamente derivados, produtos administrados oralmente e podem não necessariamente serem aplicáveis para os medicamentos biológicos. Devido à falta de critérios de aceitação estabelecidos, desenhados para produtos biológicos, o intervalo tradicional de equivalência, 80-125%, com frequência é utilizado. Contudo, se os intervalos de confiança de 90% da razão dos meios geométricos da população (teste/referência), para os parâmetros principais em consideração (geralmente taxa e grau de absorção), estiverem fora do intervalo tradicional, o PBS ainda pode ser considerado similar ao PBR, desde que haja evidência suficiente para a similaridade nas comparações de qualidade, de informações não-clínicas, de FD, e de eficácia e segurança.

Outros estudos de FC, tais como os estudos de interação medicamentosa (com medicamentos que provavelmente serão usados concomitantemente), ou estudos em populações especiais (*por exemplo*, crianças, idosos e pacientes com insuficiência renal ou hepática), não são exigidos normalmente para um PBS.

Historicamente, a avaliação de FC do peptídeo ou de produtos protéicos sofre com as limitações nas metodologias de análise, assim limita-se a utilidade de tais estudos. Por isso, deve-se enfatizar, especialmente, o método analítico selecionado e sua capacidade de detectar e seguir ao longo do tempo a presença da proteína (molécula inalterada e/ou produtos de degradação) em uma matriz biológica complexa que contenha várias outras proteínas. Este método deve ser otimizado para se conseguir a especificidade satisfatória, a sensibilidade e uma variedade de quantificação com acurácia e precisões adequadas.

Em alguns casos, a presença das concentrações quantificáveis da proteína endógena pode afetar, substancialmente, a medida do perfil de tempo-concentração da proteína exógena administrada. Em tais casos, o fabricante deve descrever e justificar o enfoque para minimizar a influência da proteína endógena nos resultados.

10.2. Estudos farmacodinâmicos (FD)

Embora ensaios clínicos comparativos sejam geralmente exigidos para a demonstração da similaridade da eficácia e da segurança do PBS e do PBR, pode ser aconselhável para o fabricante assegurar perfis de FD similares, antes de seguir adiante com os ensaios clínicos, principalmente, se uma diferença nos perfis de FC de relevância clínica desconhecida tiver sido detectada.

Em muitos casos, parâmetros de FD são investigados no contexto dos estudos FC/FD combinados. Tais estudos podem prover informações úteis na relação entre dose/exposição e efeito, em particular, se realizados com diferentes níveis de dose. Nos estudos de FD comparativos, efeitos de FD devem ser investigados em uma população apropriada usando-se doses dentro da parte mais alta da curva de dose-resposta para melhor detectar as diferenças potenciais entre o PBS e o PBR. Marcadores de FD devem ser selecionados com base na sua relevância clínica.

10.3. Estudos confirmatórios farmacocinéticos/farmacodinâmicos (FC/FD)

Geralmente, ensaios clínicos para demonstrar eficácia similar entre o PBS e o PBR são exigidos. Em certos casos, porém, estudos FC/FD comparativos podem ser apropriados, desde que:

- 1) as propriedades de FC e FD do PBR sejam bem caracterizadas,

- 2) pelo menos um marcador FD seja um marcador vinculado à eficácia (*por exemplo*, um marcador substituto aceito para a eficácia), e
- 3) a relação entre dose/exposição, o(s) respectivo(s) marcador(es) FD e a resposta/eficácia do PBR esteja estabelecida.

Os estudos com clameamentos euglicêmicos seriam um exemplo para estudos confirmatórios FC/FD aceitáveis, para a comparação de eficácia entre duas insulinas. Além disso, a contagem de neutrófilo absoluta e a contagem de células CD34+ são os marcadores FD relevantes para a atividade do fator estimulante da colônia de granulócitos (G-LCR) e poderiam ser usados em estudos FC/FD com voluntários saudáveis, a fim de demonstrar similaridade da eficácia entre dois produtos medicinais contendo G-CSF.

A população em estudo e a dosagem devem representar um sistema de testes que seja conhecido pela sensibilidade em detectar diferenças potenciais entre o PBS e o PBR. *Por exemplo*, no caso da insulina, a população em estudo deve consistir de voluntários saudáveis não-obesos ou pacientes com Diabetes tipo-1, em vez de pacientes obesos insulina-resistentes com diabetes tipo-2. Do contrário, será necessário investigar a dose relevante para provar que o sistema de teste é discriminatório (8). Ademais, as variedades de aceitação para a demonstração da confirmação da similaridade em parâmetros de FC e FD devem ser pré-definidos e apropriadamente justificados. Se apropriadamente desenhados e realizados, tais estudos de FC/FD são, com frequência, mais sensíveis na detecção diferenças potenciais na eficácia, do que os ensaios que utilizam desfechos clínicos.

10.4. Estudos de eficácia

Estudos para descoberta da dose não são exigidos para um PBS. A demonstração da potência comparável, os perfis de FC e FD fornecem a base para o uso da posologia do PBR no(s) ensaio(s) clínico(s) confirmatório(s).

A eficácia similar entre o PBS e o PBR escolhido, geralmente, tem que ser demonstrada no(s) ensaio(s) clínico(s) com poder adequado, aleatório(s) e controlado(s). Os princípios de tais ensaios estão previstos em diretrizes relevantes do ICH (8-9). Os estudos clínicos devem ser preferencialmente duplo-cego ou, no mínimo, observador-cego. Na falta de qualquer dos dois cegamentos, será requerida uma justificativa cuidadosa que demonstre que os resultados do ensaio estão isentos de vieses significativos.

Diferenças potenciais entre o PBS e o PBR devem ser investigadas em um modelo clínico sensível e, preferencialmente, bem-estabelecido. *Por exemplo*, no caso do hormônio do crescimento (GH), as crianças que nunca receberam tratamento com deficiência de GH representam, normalmente, a população mais apropriada para o estudo, ao contrário das crianças sem deficiência de GH com estatura baixa que são, geralmente, menos sensíveis aos efeitos do GH. Embora pacientes adultos com deficiência de GH também pudessem ser considerados uma população “sensível”, o desfecho usado para medir os efeitos de tratamento com GH (*ou seja*, composição corporal) é menos sensível do que aquele usado em crianças (*ou seja*, crescimento longitudinal), fazendo com que seja mais difícil definir uma equivalência ou margem de não-inferioridade.

Em princípio, os desenhos de equivalência (requerendo margens de comparabilidade inferiores e superiores) são claramente preferidos ao comparar a eficácia e a segurança do PBS com o PBR. Desenhos de não-inferioridade (requerendo somente uma margem) podem ser considerados se forem justificados de modo apropriado. Embora, ambos os desenhos possam ser utilizados, suas vantagens e desvantagens devem ser bem compreendidas. Os desenhos devem ser escolhidos com respeito às possíveis vantagens e desvantagens de cada um (vide seção “Vantagens e desvantagens de desenhos de equivalência/não-inferioridade para PBSs”). Com referência às considerações estatísticas, vide seção abaixo “Considerações estatísticas para o desenho e análise de ensaios de equivalência/não-inferioridade para PBSs”.

As margens de equivalência/não-inferioridade têm de ser pré-especificadas e justificadas baseando-se na relevância clínica; *ou seja*, a margem selecionada deve representar a maior diferença em eficácia que não seria importante na prática clínica. As diferenças de tratamento dentro desta margem, deste modo, por definição, seriam aceitáveis, pois não possuem nenhuma relevância clínica.

Uma eficácia similar implica que os efeitos similares de tratamento podem ser alcançados quando usadas as mesmas dosagens; nos ensaios comparativos diretos, as mesmas dosagens devem ser aplicadas tanto para o PBS como para o PBR. Em casos para os quais o medicamento é titulado, segundo a resposta do tratamento (*por exemplo*, epoetina, insulina), em vez de fornecido em uma dosagem fixa (*por exemplo*, a somatropina, nas crianças deficientes de GH), a equivalência/não-inferioridade deve ser demonstrada não somente com respeito à resposta de tratamento como também com respeito à dosagem. Isto seria melhor alcançado definindo-se os desfechos co-primários que também incluem a dosagem.

Geralmente, os ensaios de equivalência são claramente preferíveis para assegurar que o PBS não seja clinicamente inferior ou mais eficaz que o PBR, quando usados nas mesmas dosagens. Para os produtos medicinais com uma ampla margem de segurança, os ensaios de não-inferioridade, também, podem ser aceitáveis. Deve-se, contudo, ser considerado que a eficácia não-inferior, por definição, não exclui a possibilidade da eficácia superior do PBS comparada ao PBR, o que, se clinicamente relevante, contradiria o princípio de similaridade.

Por isso, antes de iniciar o ensaio clínico confirmatório, todos os dados comparativos gerados entre o PBS e o PBR, até esse ponto, devem ser cuidadosamente revisados e analisados para determinar a similaridade entre o PBS e o PBR. O ensaio confirmatório marca o último passo do exercício de comparabilidade e a demonstração prévia de similaridade das características físico-químicas, da potência e dos perfis de FC/FD, tornam a eficácia superior do PBS, em comparação ao PBR, altamente improvável. No entanto, na rara ocasião em que, após finalização do estudo, os resultados verdadeiramente indicarem eficácia estatisticamente superior, deve-se ignorar que esta superioridade seja clinicamente significativa e que possa estar associada com o aumento de eventos adversos caso o PBS seja prescrito na mesma dosagem que o PBR. No caso de um ensaio de equivalência, diferenças clinicamente significantes, incluindo eficácia superior, entre o PBS e o PBR, seriam excluídas se o intervalo de confiança de 95% da diferença de tratamento estiver plenamente dentro das margens de comparabilidade pré-estabelecidas dos dois lados (superior e inferior). No caso de um ensaio de não-inferioridade, seria mais difícil uma justificativa *post hoc* de que a eficácia superior, se observada, não é clinicamente significativa.

Seja qual for o desenho pré-definido do estudo, os resultados reais obtidos dos ensaios clínicos determinarão se o PBS e o PBR podem ser considerados clinicamente similares. Se forem encontradas diferenças clinicamente relevantes, o novo produto não deve ser considerado similar ao PBR e deve ser desenvolvido como um produto independente.

Considerando que existem vários exemplos para o registro sanitário de um PBS, com base nos ensaios de equivalência (*por exemplo*, GH humano recombinante, epoetina e G-CSF na União Européia), a experiência com os ensaios de não-inferioridade para esta finalidade é limitada e muito baseada em considerações teóricas. Uma vantagem adicional da demonstração da eficácia equivalente (em vez de eficácia não-inferior) é que esta forneceria uma justificativa mais forte para a possibilidade da extrapolação dos dados de eficácia a outras indicações do PBR, particularmente se elas incluírem dosagens diferentes daquelas testadas no ensaio clínico (vide seção 10.7).

Vantagens e desvantagens dos desenhos de equivalência/não-inferioridade para os PBSs

Um ensaio de equivalência é formulado para confirmar a ausência de uma diferença clinicamente significativa entre o PBS e o PBR. Este é o desenho mais apropriado para a confirmação de que o PBS é equivalente ao PBR e que está de acordo com o princípio da similaridade, visto que um ensaio de não-inferioridade não exclui a possibilidade de que o PBS seja estatisticamente e clinicamente superior ao PBR, o que contradiz o princípio da similaridade. O seguinte quadro destaca as vantagens e as desvantagens de cada desenho:

DESENHO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Equivalência	Demonstração de equivalência fornece uma forte justificativa da possibilidade de extrapolação da eficácia a outras indicações do PBR. A experiência atual para o registro sanitário dos PBSs é sustentada pelos ensaios de equivalência.	Um ensaio de equivalência tende a necessitar de um número maior de sujeitos para se conseguir o mesmo poder de estudo do que um ensaio de não-inferioridade. Uma descoberta da superioridade levaria ao fracasso do ensaio de equivalência. Não haveria nenhuma opção indicando que a superioridade observada não seja clinicamente relevante. Contudo, uma solicitação independente, talvez, ainda seja uma opção sujeita a exigência de estudos adicionais.
Não-inferioridade	Um ensaio de não-inferioridade requer um número menor de sujeitos para se conseguir o mesmo poder de estudo do que um ensaio de equivalência.	É difícil uma justificativa post hoc de que uma descoberta da eficácia estatisticamente superior não é clinicamente relevante. Se a superioridade observada for clinicamente relevante, então, o PBS não deve ser considerado similar ao PBR, e deve ser desenvolvido como um produto independente. Em todos os casos, seria exigida a demonstração de que a eficácia superior do PBS não está associada com um aumento de eventos adversos se o PBS for prescrito na mesma dosagem do PBR. A demonstração de não-inferioridade não proporciona uma forte justificativa para a possibilidade de extrapolação a outras indicações do PBR. Não há, atualmente, experiência com o registro sanitário dos PBSs baseado em ensaios de não-inferioridade.

Considerações estatísticas para o desenho e análise de ensaios de equivalência/não-inferioridade para os PBSs

Como indicado anteriormente, os estudos de equivalência ou não-inferioridade podem ser aceitáveis para a comparação da eficácia e da segurança do PBS com o PBR. A escolha do desenho dos ensaios clínicos dependerá do produto em questão, seu uso desejado, da prevalência da doença e da população-alvo. O desenho específico selecionado para um estudo particular deve ser claramente declarado e justificado no protocolo do ensaio. As questões estatísticas incluídas ao desenhar, analisar e interpretar os ensaios de equivalência e de não-inferioridade são complexas e, com frequência, muito sutis. Nesta seção, será enfatizada a importância dos pontos que precisam ser considerados ao se desenhar e analisar ensaios de equivalência de não-inferioridade, e não fornece um resumo integral de todas as considerações estatísticas. Em particular, são essenciais uma boa compreensão dos intervalos de confiança estatísticos e de sua aplicação nos ensaios clínicos de equivalência e não-inferioridade.

Independentemente do desenho do ensaio selecionado, uma margem de comparabilidade deve estar especificada durante o desenho do ensaio e claramente documentada no protocolo do estudo. Para um ensaio de equivalência, tanto as margens de equivalência inferiores como superiores são requeridas, enquanto somente uma margem é requerida para um ensaio de não-inferioridade. A seleção da margem deve ser cuidadosamente considerada e deve estar justificada tanto estatística como clinicamente. Deve ser apresentada a evidência adequada da intensidade do efeito do PBR para sustentar a margem proposta. A magnitude e a variabilidade da intensidade do efeito do PBR derivado de ensaios históricos também devem ser levadas em consideração na determinação da margem de comparabilidade, tanto em termos do desfecho escolhido quanto em termos da população a ser estudada. Deve-se assegurar razoavelmente que se há uma diferença entre o PBR e o PBS, o estudo seria, então, capaz de manifestar aquela diferença (isto se denomina “sensibilidade do ensaio”).

A análise estatística para ambos os desenhos de equivalência e de não-inferioridade é, em geral, baseada no uso de intervalos de confiança bilateral (tipicamente no nível de 95%) para a diferença entre os tratamentos. Para os ensaios de equivalência, a equivalência é demonstrada quando todo o intervalo de confiança está dentro das margens de equivalência inferiores e superiores. Estatística unilateral e de inferência baseada em intervalo de confiança superior e inferior, em avaliações de não-inferioridade, são aplicáveis dependendo

do que for apropriado para certos estudos. *Por exemplo*, se uma margem inferior é definida, a não-inferioridade é demonstrada quando o limite inferior do intervalo de confiança estiver acima da margem de não-inferioridade. A análise de ensaios de não-inferioridade também pode ser baseada em um intervalo unilateral de confiança no nível de 97,5%.

Os detalhes dos cálculos do tamanho da amostra devem ser fornecidos no protocolo de estudo. A base dos cálculos de qualquer quantidade usada no cálculo do tamanho da amostra também deve ser claramente explicada, e esses cálculos, geralmente, serão baseados em resultados de ensaios anteriores com o PBS ou bibliografia publicada. Como as fórmulas para os cálculos do tamanho da amostra são ligeiramente diferentes entre os ensaios de equivalência e de não-inferioridade, e os ensaios de equivalência bilaterais tendem a necessitar de um tamanho maior da amostra, do que um ensaio unilateral de não-inferioridade, os cálculos dos tamanhos da amostra devem ser baseados em métodos especificamente desenhados para os ensaios de equivalência ou de não-inferioridade. Quando se calcula o tamanho da amostra para os ensaios de equivalência ou de não-inferioridade, geralmente, se supõe que não há nenhuma diferença entre o PBS e o PBR. Um ensaio de equivalência poderia ser realizado com número insuficiente de pacientes se a diferença real não fosse zero. De modo semelhante, um ensaio de não-inferioridade poderia ser realizado com número insuficiente de pacientes se o PBS fosse, na realidade, menos eficaz do que o PBR. A determinação do tamanho da amostra apropriado depende de diversos fatores, incluindo: o tipo do desfecho primário (*por exemplo*, evento binário, quantitativo, tempo até o evento, etc.), a margem de comparabilidade pré-definida, a probabilidade de um erro de tipo I (falsamente rejeitando a hipótese nula) e a probabilidade de um erro de tipo II (erroneamente falhando por rejeitar a hipótese nula). A manutenção da probabilidade de um erro de tipo II baixa, aumenta a capacidade do estudo de mostrar equivalência da exposição ou da não-inferioridade do PBS com relação ao PBR. As taxas esperadas de perdas de pacientes e exclusões também devem ser levadas em consideração na determinação do tamanho da amostra.

10.5. Segurança

Dados de segurança para o pré-registro devem ser obtidos com um número suficiente de pacientes para caracterizar o perfil de segurança do PBS. Dependendo de seu tamanho e duração, os ensaios de eficácia podem ser suficientes ou podem necessitar que sejam estendidos, a fim de fornecer uma base de dados de segurança adequada. A comparação com o PBR deve incluir o tipo, a frequência e a severidade dos eventos/reações adversas. Para os casos nos quais é demonstrada eficácia similar nos estudos FC/FD confirmatórios, mas dados de segurança relevantes para a população-alvo não podem ser deduzidos daqueles estudos, dados de segurança na população-alvo serão ainda necessários. *Por exemplo*, para duas insulinas solúveis, o estudo com clampeamento euglicêmico é considerado o método mais sensível na detecção de diferenças de eficácia. Entretanto, a imunogenicidade e a tolerância local da administração subcutânea do PBS não podem ser avaliadas em tal estudo e, por isso, devem ser avaliadas na população-alvo.

Os dados de segurança devem ser preferencialmente comparativos. Comparação com um grupo controle externo é geralmente dificultada pelas diferenças na população de pacientes investigada, na terapia concomitante, no período de observação e/ou nos relatos.

Espera-se que os dados de segurança obtidos a partir dos ensaios clínicos sirvam para, principalmente, detectar eventos/reações adversas frequentes em curto prazo. Tais dados são geralmente suficientes para o pré-registro, mas uma monitoração enfocada na segurança clínica do PBS é geralmente necessária na fase pós-registro (vide seção 11).

10.6. Imunogenicidade

A imunogenicidade dos produtos bioterapêuticos deve ser sempre investigada na fase pré-registro. Mesmo que a eficácia e a segurança de um PBS e PBR sejam similares, a imunogenicidade ainda pode ser diferente.

A resposta imunológica contra um bioterapêutico é influenciada por muitos fatores, tais como a natureza da substância medicamentosa, as impurezas relacionadas com o produto e com o processo, os excipientes e

a estabilidade do produto, a via de administração, o regime posológico e os fatores relacionados com paciente, com a doença e/ou com a terapia (10).

As consequências da imunogenicidade não desejada podem variar consideravelmente, de clinicamente irrelevante a graves e fatais. Embora os anticorpos neutralizantes alterem diretamente o efeito farmacodinâmico de um produto (*ou seja*, pelo bloqueio direto do sítio ativo da proteína), os anticorpos de ligação, com frequência, afetam a farmacocinética e, desse modo, também influenciam na farmacodinâmica. Assim, um efeito alterado do produto, devido à formação de anticorpos anti-produto, pode ser uma combinação de efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de segurança.

A imunogenicidade de um bioterapêutico deve ser sempre investigada nos humanos, já que os dados de animais, geralmente, não são preditivos da resposta imunológica nos humanos. A frequência e o tipo da indução de anticorpos, assim como as possíveis consequências clínicas da resposta imunológica devem ser comparadas entre o PBS e o PBR. A comparação com um grupo controle externo não é considerada apropriada, porque seria, geralmente, dificultada pelas diferenças na população de pacientes investigada, no período de observação, e nos tempos de amostragem, nos ensaios empregados e na interpretação dos resultados.

Em geral, a quantidade de dados de imunogenicidade obtida a partir do(s) ensaio(s) de eficácia comparativa (*ou seja*, os ensaios com poder para o seu desfecho de eficácia primário) permitirá a detecção de um aumento acentuado da imunogenicidade do PBS, em comparação com o PBR, e será suficiente ao pré-registro. Quando encontrado um desenvolvimento de anticorpos clinicamente significativo ou mesmo grave com o PBR, ou com a classe da substância, mas muito raro para ser captado antes do registro sanitário (*por exemplo*, os anticorpos neutralizadores antiepoetina de reação cruzada que causam aplasia pura de glóbulos vermelhos), um plano de gerenciamento de riscos específico (PGR) para o PBS talvez seja necessário para avaliar este risco específico pós-registro (vide seção 11). Caso eficácia similar seja demonstrada no(s) estudo(s) FC/FD confirmatório(s), dados da imunogenicidade na população-alvo serão ainda necessários (vide seção 10.5). Se o fabricante pretende extrapolar os dados de eficácia e segurança a outras indicações aprovadas do PBR (vide seção 10.7), atenção deve ser dada para assegurar que a imunogenicidade seja investigada na população de pacientes com risco mais elevado de uma resposta imunológica e eventos adversos imunológicos.

O fabricante precisará justificar sua estratégia de testes de anticorpos, incluindo a seleção, a avaliação e a caracterização dos ensaios, a identificação dos tempos de amostragem apropriados, incluindo o ponto de referência, a amostra de volumes e a amostra de processamento/armazenamento, assim como a seleção de métodos estatísticos para a análise de dados. Os ensaios de anticorpos devem ser validados para a sua finalidade proposta. Um ensaio de triagem de alta sensibilidade deve ser aplicado para a detecção de anticorpos e um ensaio de neutralização deve estar disponível para uma posterior caracterização de anticorpos, se presentes. A possível interferência do antígeno circulante no(s) ensaio(s) de anticorpos deve ser levada em consideração. Os anticorpos detectados devem ser ainda mais caracterizados e suas implicações clínicas potenciais avaliadas, em relação à segurança, à eficácia e à farmacocinética. *Por exemplo*, os isótipos dos anticorpos devem ser determinados se forem preditivos de segurança (*por exemplo*, o desenvolvimento dos anticorpos de IgE se correlaciona com o desenvolvimento de respostas alérgicas e anafiláticas). Se a incidência de anticorpos for maior com o uso do PBS, comparado com o de PBR, a razão para a diferença tem de ser investigada. Atenção especial deve ser dada à possibilidade de que a resposta imunológica afete seriamente a proteína endógena e a sua função biológica única.

O período necessário de observação para o teste de imunogenicidade dependerá da duração pretendida da terapia e do tempo esperado de desenvolvimento de anticorpos, e deve ser justificado pelo fabricante. No caso de administração crônica, os dados de um ano serão geralmente apropriados ao pré-registro para avaliar a incidência de anticorpos e as possíveis implicações clínicas. Este é, *por exemplo*, o caso dos produtos que contêm somatropina, pelos quais o desenvolvimento de anticorpos ocorre, geralmente, dentro dos 6-9 primeiros meses de tratamento, mas efeitos potenciais sobre o crescimento somente seriam notáveis daquele ponto em diante. Em alguns casos, períodos menores de observação, antes do registro sanitário, podem ser suficientes; *por exemplo*, para as insulinas, caso em que a maioria dos pacientes suscetíveis desenvolverá anticorpos dentro dos 6 primeiros meses do tratamento e, consequências clínicas, se houver, geralmente seriam observadas ao redor do mesmo tempo do desenvolvimento de anticorpos. Se considerado clinicamente relevante, o desenvolvimento de títulos de anticorpos, sua persistência com o passar do tempo, as mudanças

potenciais no caráter da resposta de anticorpos e as possíveis implicações clínicas devem ser avaliados antes e depois do registro.

Como os dados da imunogenicidade pré-registro são, com frequência, limitados, outra caracterização do perfil da imunogenicidade pode ser necessária após o registro, em particular, se ocorressem eventos adversos graves, raros e relacionados com anticorpo que não são possíveis de serem detectados na fase pré-registro.

10.7. Extrapolações dos dados de eficácia e segurança a outras indicações clínicas

Se forem demonstradas eficácia e segurança similares entre o PBS e o PBR para certa indicação clínica, a extrapolação desses dados a outras indicações do PBR (não estudado com o PBS em estudos clínicos independentes) pode ser possível se todas as seguintes condições forem observadas:

- Aplicação de um modelo de teste clínico sensível, capaz de detectar potenciais diferenças entre o PBS e o PBR;
- O mecanismo de ação clinicamente relevante e/ou receptor(es) envolvido(s) devem ser o(s) mesmo(s); *por exemplo*, a ação do GH nas diferentes condições de baixa estatura nas crianças, a ação estimulante da eritropoese das epoetinas em diferentes condições se associadas com a anemia, ou com a doação de sangue autóloga. Se o mecanismo da ação for diferente ou não conhecido, uma forte justificativa e dados adicionais científicos fortes (*por exemplo*, Teste de identificação de Farmacodinâmica “PD fingerprint”, dados clínicos adicionais) serão necessários;
- Suficiente caracterização da segurança e da imunogenicidade do PBS sem existência de nenhuma questão adicional esperada de segurança para as indicações extrapoladas, para as quais dados clínicos sobre o PBS não são fornecidos; *por exemplo*, os dados de imunogenicidade nos pacientes com imunossupressão não permitiriam a extrapolação de uma indicação para sujeitos saudáveis ou pacientes com as doenças autoimunes, enquanto o contrário poderia ser válido;
- Se o ensaio de eficácia realizado com um desenho de estudo de não-inferioridade demonstrou segurança e eficácia aceitáveis para o PBS, comparado com o PBR, o solicitante deve fornecer argumentos convincentes de que essa descoberta pode ser aplicada às indicações extrapoladas; *por exemplo*, os resultados de um ensaio de não-inferioridade em uma indicação em que uma dose baixa foi usada poderia ser difícil para extrapolar a uma indicação em que uma dose maior é usada, do ponto de vista de eficácia e segurança;

Se esses pré-requisitos para a extrapolação dos dados de eficácia e de segurança do PBS para outras indicações do PBR não forem cumpridos, o fabricante terá de apresentar os próprios dados clínicos para sustentar as indicações desejadas;

Se a extrapolação dos resultados dos estudos clínicos para uma indicação a uma ou mais indicações diferentes for a intenção, deve ser fornecido uma discussão científica detalhada sobre o benefício/risco de tal proposta com base nos critérios acima.

11. Farmacovigilância

Como para a maioria dos medicamentos biológicos, dados de estudos clínicos prévios ao registro são normalmente bastante limitados para identificar todos os efeitos potenciais não desejados de um PBS. Em particular, não se encontra frequentemente eventos adversos classificados como raros nas limitadas populações dos ensaios clínicos nas quais está sendo testado o PBS. Por isso, é necessária uma monitoração ainda mais enfocada na segurança clínica desses produtos em todas as indicações aprovadas e uma avaliação contínua do risco-benefício na fase pós-registro.

O fabricante deve apresentar uma especificação de segurança e um plano de farmacovigilância/plano de minimização de risco no momento da submissão da solicitação de registro sanitário. Os princípios do plano de farmacovigilância podem ser encontrados em diretrizes relevantes, como na ICH E2E (11). A especificação de segurança deve descrever as questões importantes identificadas, ou as questões de segurança potenciais para o PBR, a classe da substância e/ou qualquer uma que seja específica para o PBS. O plano de farmacovigilância deve descrever as atividades pós-registro planejadas e os métodos baseados na especificação de segurança (11). Em alguns casos, as medidas para minimização de riscos, tais como o material didático para os pacientes e/ou para os médicos, pode ser necessário para aprimorar a segurança de uso do PBS.

Qualquer monitoração específica da segurança obrigatória sobre o PBR, ou a classe do produto, deve ser incorporada ao plano de farmacovigilância/plano de minimização de risco para o PBS, a menos que possa ser fornecida uma justificativa convincente para mostrar que isto não é necessário. Além disso, os riscos potenciais adicionais identificados durante a análise dos dados obtidos com o PBS devem ser foco de uma monitoração de segurança (*por exemplo*, aumento na imunogenicidade que poderia resultar de uma diferença no perfil de glicosilação).

Os relatórios de segurança pós-registro devem incluir todas as informações sobre a tolerabilidade do produto recebida pelo detentor do registro. As informações de segurança devem ser avaliadas de modo científico e devem incluir uma avaliação da frequência e da causalidade dos eventos adversos.

Os fabricantes devem assegurar que, no momento do registro, tenham em ordem um sistema apropriado de farmacovigilância, incluindo a designação de um profissional capacitado que seja responsável pela farmacovigilância e que possua os meios necessários para a notificação das reações adversas que ocorram em quaisquer dos países onde o produto for comercializado.

Depois que a autorização de registro for concedida, é de responsabilidade da ARN monitorar de perto o cumprimento pelos detentores do registro das exigências regulatórias para comercialização, quando aplicável, e, particularmente, das suas obrigações relativas à farmacovigilância (como anteriormente descrito).

Além disso, para todos os bioterapêuticos, é necessário um sistema adequado para assegurar a identificação específica dos PBSs (*ou seja*, a rastreabilidade). A ARN fornecerá um arcabouço normativo adequado para a farmacovigilância e assegurará a capacidade de identificar qualquer bioterapêutico comercializado no seu território que esteja descrito nos relatórios de farmacovigilância. Isto implica que um relatório de segurança para qualquer bioterapêutico deve incluir, além da Denominação Comum Internacional (DCI) (12), outros indicadores importantes, como o nome comercial (marca), o nome do fabricante, o número do lote e o país de origem.

12. Informações de prescrição, rotulagem e bula

O PBS deve ser claramente identificável por um único nome de marca. Quando uma DCI for definida, esta também deve ser declarada. A política da OMS sobre a DCI deve ser seguida (<http://www.who.int/medicines/services/inn/innquidance/en/index.html>). A disponibilização do número do lote é essencial, visto que esta é uma parte importante da informação sobre a produção e é crítica para a rastreabilidade nos casos em que há problemas com um produto.

As informações de prescrição para o PBS devem ser o mais semelhante possível às do PBR, salvo aspectos específicos do produto, como diferente(s) excipiente(s). Isto é particularmente importante para a posologia e as informações relacionadas com segurança, inclusive contra-indicações, advertências e eventos adversos. No entanto, se o PBS tiver menos indicações do que o PBR, o texto relacionado em diversas seções pode ser omitido, a menos que seja considerado importante para informar médicos e pacientes sobre certos riscos; *por exemplo*, por causa de um potencial uso não aprovado (off-label). Em tais casos, deve ser claramente declarado, na informação de prescrição, que o PBS não é indicado para uso nas indicações específicas e as suas razões porquê. A ARN pode decidir por mencionar a natureza do PBS e os estudos que foram realizados com o PBS, incluindo o PBR específico, nas informações do produto e incluir instruções para o médico prescritor sobre como usar os PBSs.

13. Funções e responsabilidades das ARNs

A experiência e o conhecimento especializados da ARN, ao avaliar produtos bioterapêuticos, é um pré-requisito importante para a vigilância regulatória apropriada desses produtos. A ARN é responsável por determinar uma estrutura normativa apropriada para concessão dos registros dos PBSs. A ARN pode decidir por utilizar ou ajustar caminhos regulatórios existentes ou desenvolver uma nova via para esta finalidade.

Como o desenvolvimento dos produtos bioterapêuticos consiste em uma área de rápida evolução, a revisão constante pelas ARNs para o registro sanitário, a adequação de regulamentações para a supervisão e para os processos e políticas que constituem a estrutura normativa são componentes essenciais para o bom funcionamento e atualização da vigilância regulatória dos bioterapêuticos.

Uma ARN deve possuir autoridade para registrar todos os novos medicamentos e, como tal, não precisaria alterar suas regulamentações para registrar os PBSs. Entretanto, a União Européia tem especificamente atualizado suas regulamentações para fornecer uma via regulamentar abreviada para o registro dos PBSs (biossimilares) (13-16). Esta questão é assunto de discussão em alguns outros países onde o desenvolvimento dos PBSs está em curso. *Por exemplo*, Health Canada e Japão recentemente desenvolveram suas próprias diretrizes para os fabricantes, e diferentes diretrizes nacionais estão em desenvolvimento em alguns outros países. A perspectiva histórica da FDA dos EUA na avaliação de produtos protéicos que supostamente sejam similares a produtos registrados também foi publicada (17). Na maioria dos casos, as ARNs terão que fornecer diretrizes para os fabricantes sobre as informações necessárias e exigências sanitárias para o registro dos PBSs. A maioria dos países devem estar usando sua legislação existente e regulamentações aplicáveis ao registro dos PBSs. Por outro lado, poderão alterá-las ou mesmo desenvolver estruturas inteiramente novas para a sua autorização de registro. Em algumas jurisdições, regulamentações para o registro sanitário de entrada de versões subsequentes de produtos bioterapêuticos, estão intrinsecamente vinculadas com políticas para inovação. Assim, para que exista um alinhamento adequado, uma ARN se coordenaria com outros parceiros interessados.

Autores e agradecimentos

As bases científicas para a avaliação e regulamentação dos produtos bioterapêuticos similares discutida e acordada para formulação das Diretrizes da OMS foi alcançada na primeira Consulta Informal da OMS sobre a Avaliação Regulamentar dos Produtos Medicinais Biológicos Terapêuticos, realizado em Genebra, de 19 a 20 de abril de 2007, com a presença dos seguintes participantes:

Dr. A. Bristow, Dr. E. Gray, Dr. R. Thorpe e Dr. J. S. Robertson, *National Institute for Biological Standardization and Control*, Potters Bar, Londres, Reino Unido; Dr. M. Cheraghali, *Iran Blood Transfusion Organization*, Teerã, Irã; Dr. L. G. Castanheira e Dr. G. Garcia de Oliveira, *Agência Nacional da Vigilância Sanitária*, Brasília, Brasil; Dr. E. Griffiths e Dr. K. Nyarko, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. U. Kalinke, *Paul-Ehrlich Institut*, Langen, Alemanha; Dr. T. Kawanishi e Dr. T. Yamaguchi, *National Institute for Health and Science*, Tóquio, Japão; Dr. J. C. Krayenbühl e Sra. M. Schmid-Appert, *Swissmedic*, Berna, Suíça; Sra. M. Poulis, *Therapeutic Goods Administration*, Wooden, Austrália; Dr. H. Schellekens, *Utrecht University*, Utrecht, Países Baixos; Dr. Y. Sohn, *Korea Food and Drug Administration*, Seul, República da Coreia; Dr. J. Southern, *Ministry of Health*, Cape Town, África do Sul; Dr. K. Webber, *Food and Drug Administration*, Silver Spring, Maryland, EUA; Dr. M. Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices*, Bonn, Alemanha; Dr. P. J. Gogoi, *Ministry of Health & Family Welfare*, Guwahati, Índia; Dr. W. Junzhi, *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products*, Pequim, China; Dr. P. Richardson, *European Medicines Agency*, Londres, Reino Unido; Dr. S. Gairola, *Serum Institute of India Ltd.*, Pune, Índia, Representante da *Developing Country Vaccine Manufacturing Network (DVCMN)*; Dr. J. Mascaro, *Hoffman La Roche*, Basileia, Suíça, Representante da *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association (IFPMA)*; Dr. A. Fox, *Amgen*, Cambridge, Reino Unido, Representante da *IFPMA*; Dr. R. Krause, Representante da *IFPMA*, Genebra, Suíça; Dr. M. Schiestl, *Sandoz*, Kundl/Tirol, Áustria, Representante da *European Generic Medicines Association (EGA)*; Sra. S. Kox, *EGA*, Bruxelas, Bélgica; Dr. A. Eshkol, *International Association for Biologicals (IABS)*, Genebra, Suíça; Dr. R. Balocco-Mattavelli, Dr. S. Lasseur, Dr. J. Dong, *Quality Assurance and Safety of Medicines Unit, Medicines Policy and Standards Department, Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça; Dr. D. Wood, Dra. I. Knezevic e Dr. J. Joung, *FCH/IVB/QSS, Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça.

O primeiro esboço das Diretrizes foi desenvolvido pelos membros do grupo de redação da OMS sobre os produtos bioterapêuticos similares, após reunião realizada no *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemanha, de 5 a 7 de março de 2008, com a participação de:

Dr. Elwyn Griffiths e Dra. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. Hans-Karl Heim e Dra. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemanha; Dr. Yeowon Sohn, *Korea Food and Drug Administration*, Seul, República da Coreia; Dra. Ivana Knezevic e Dr. Jeewon Joung, *FCH/IVB/QSS, Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça.

A segunda versão das Diretrizes (BS/08.2101) foi preparada pelo Dr. Elwyn Griffiths e pela Dra. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dra. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemanha; Dra. Ivana Knezevic e Dr. Jeewon Joung, *FCH/IVB/QSS, Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça, depois de uma reunião denominada Consulta Informal da OMS sobre a Avaliação Regulamentar dos Medicamentos Biológicos Terapêuticos em Seul, República da Coreia, de 27 a 29 de maio de 2008, e agradecimentos são destinados aos seguintes participantes:

Dr. R. Thorpe e Dr. M. Wadhwa, *National Institute for Biological Standardization and Control*, Potters Bar, Londres, Reino Unido; Dr. M. Cheraghali, *Iran Blood Transfusion Organization*, Teerã, Irã; Dr. P. Thanaphollert, *Food and Drug Administration*, Nonthaburi, Tailândia; Dr. E. Griffiths e Dr. K. Nyarko, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. T. Yamaguchi, *National Institute for Health and Science*, Tóquio, Japão; Dr. Y. Sohn e Dr. S. Hong, *Korea Food and Drug Administration*, Seul, República da Coreia; Dr. J. Southern, *Ministry of Health*, Cape Town, África do Sul; Dr. E. Shacter, *Food and Drug Administration*, Bethesda, Maryland, EUA; Dr. M. Weise e Dr. H. Heim, *Federal Institute for Drugs and Medical devices*, Bonn, Alemanha; Dr. P. J. Gogoi, *Ministry of Health*

& Family Welfare, Guwahati, Índia; Dr. W. Junzhi, *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products*, Pequim, China; Dr. P. Richardson, *European Medicines Agency*, Londres, Reino Unido; Dr. S. Gairola, *Serum Institute of India Ltd.*, Pune, Índia, Representante da DCVMN; Dr. H. Ji, *LG Life Science*, Seul, República da Coreia, Representante da DCVMN; Dr. J. Mascaro, *Hoffman La Roche*, Basileia, Suíça, Representante da IFPMA; Dr. A. Fox, *Amgen*, Cambridge, Reino Unido, Representante da IFPMA; Dr. R. Krause, *IFPMA*, Genebra, Suíça; Dr. M. Schiestl, *Sandoz*, Kundl/Tirol, Áustria, Representante da EGA; Dr. S. Eisen, *TEVA*, Londres, Reino Unido, Representante da EGA; Sra. S. Kox, *EGA*, Bruxelas, Bélgica; Dra. M. L. Pombo, *Organização Pan-Americana da Saúde*, Washington, D.C., EUA; Dra. I. Knezevic e Dr. Jeewon Joung, *FCH/IVB/QSS*, *Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça.

Levando em consideração as observações e o assessoramento fornecido pelos ECBS no BS/08.2101, a terceira versão do documento foi preparada por membros do grupo de redação seguido à reunião, em Tóquio, Japão, em 16 e 18 de fevereiro de 2009, com a participação de:

Dr. Seung Hwa Hong e Dr. Jeewon Joung, *Korea Food and Drug Administration*, Seul, República da Coreia; Dra. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate*, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. Peter Richardson, *European Medicines Agency (EMA)*, *Quality of Medicines Sector*, Londres, Reino Unido; Dr. Emily Shacter e Dr. Keith Webber, *Food and Drug Administration*, Bethesda, Maryland, EUA; Dr. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemanha; Dr. Teruhide Yamaguchi, *National Institute of Health Sciences*, Japão; Dra. Ivana Knezevic e Dra. Hye-Na Kang, *FCH/IVB/QSS*, *Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça.

O quarto esboço destas Diretrizes já revisadas foi preparado pelo Dr. Elwyn Griffiths, Dra. Catherine Njue, e Dra. Kwasi Nyarko, *Biologics and Genetic Therapies Directorate*, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. Hans-Karl Heim e Dr. Martina Weise, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, Bonn, Alemanha; Dr. Jeewon Joung, *Korea Food and Drug Administration*, Seul, República da Coreia; Dr. Teruhide Yamaguchi, *National Institute of Health Sciences*, Japão; Dra. Ivana Knezevic e Dra. Hye-Na Kang, *FCH/IVB/QSS*, *Organização Mundial da Saúde*, Genebra, Suíça, após reunião de Consulta da OMS/HC sobre as Considerações Regulamentares na Avaliação de Produtos Bioterapêuticos Semelhantes, Ottawa, Canadá, de 15 a 17 de julho de 2009, e agradecimentos são destinados aos seguintes participantes:

Sra. A. Abas, *Ministry of Health Malaysia*, *Universidade de Jalan*, Selangor, Malásia; Dr. K. Baek, *Korea Food and Drug Administration*, Seul, República da Coreia; Dr. S. Kozlowski, *FDA/CDER/OPAS*, Bethesda, MD, EUA; Dr. H. M. J. Leng, *School of Pharmacy University of the Western Cape*, África do Sul; Dr. J. Luo, *States Food and Drug Administration (SFDA)*, Pequim, República Popular da China; Sra. Y. H. Nunez, *Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)*, Havana, Cuba; Dr. S. Shani, *Ministry of Health and Social Welfare Government of India*, Nova Délhi, Índia; Dr. K. Shokraie, *Food and Drug Ministry of Health*, Teerã, Irã; Dr. K. Tungsanga, *Chulalongkorn University*, Bangkok, Tailândia; Dr. J. Wang, *National Institute for the Control of Pharmaceutical & Biological Products*, Pequim, República Popular da China; Sra. M. Chultem, Dr. A. Klein, Dr. A. Ridgway, e Dr. J. Wang, *Biologics and Genetic Therapies Directorate*, *Health Canada*, Ottawa, Canadá; Dr. H. Malhotra, *SMS Medical College Hospital*, Jaipur, Índia, Representante da DCVMN; Dr. P. D. Picon, *Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, Rio Grande do Sul, Brasil, Representante da DCVMN; Dr. J. Mascaro, *Elan Pharma International*, Irlanda, Representante da IFPMA; Dr. A. Fox, *Amgen*, Cambridge, Reino Unido, Representante da IFPMA; Dr. S. Day, *Produtos Roche Products Ltda*, Hertfordshire, Reino Unido, Representante da IFPMA; Dr. M. Fletcher, *Pfizer Global R&D*, Nova Londres, EUA, Representante da IFPMA; Dr. S. Eisen, *TEVA*, Londres, Reino Unido, Representante da EGA; Dr. I. Ahmed, *Hospira*, IL, EUA, Representante da EGA; Dr. S. Balser, *Sandoz Biofarmacêutica*, Oberhaching, Alemanha, Representante da EGA; Dr. R. Krause, *IFPMA*, Genebra, Suíça, Representante da IABS.

O documento OMS/BS/09.2110 foi preparado pela Dra. Ivana Knezevic e pela Dra. Hye-Na Kang, OMS, para a consideração pela Sexagésima Reunião do Comitê Técnico sobre Normalização Biológica, realizado em Genebra em 2009. Outras mudanças foram feitas ao OMS/BS/09.2110 pelo Comitê Técnico sobre Normalização Biológica, resultando no presente documento. Agradecimento especial à Dra. Catherine Njue, *Health Canada*, Ottawa, Canadá e à Dra. Marie Bielsky, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, Londres, Reino Unido, por suas observações e assessoria durante a reunião do ECBS.

Referências

1. *Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology*. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1991, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 814).
2. *Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals*. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 1998, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 878).
3. WHO reference materials for cytokines/growth factors and endocrinological substances (<http://www.who.int/bloodproducts/Catalogue/en/index.html>).
4. Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals*, 2008, 36(4):269-76.
5. *Good manufacturing practices for biological products*. In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822).
6. ICH safety guidelines. *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals* (S6), 1997.
7. ICH quality guidelines. *Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process* (Q5E), 2004.
8. ICH efficacy guidelines. *Choice of control group and related issues in clinical trials* (E10), 2000.
9. ICH efficacy guidelines. *Statistical principles for clinical trials* (E9), 1998.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. London, European Medicine Evaluation Agency, 2007 (CHMP/BMWP/14327).
11. ICH efficacy guidelines. *Pharmacovigilance planning* (E2E), 2004.
12. *Meeting report on WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products*, 4-5 September, Geneva, 2006 (INN working report 07.211) (http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_ReportSept2006.FDf).
13. The European parliament and the council, Directive 2001/83/EC, Article 10(4), 6 November 2001.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on similar biological medicinal products*. London, European Medicine Evaluation Agency, 2005 (CHMP/437/04).
15. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues*. London, European Medicine Evaluation Agency, 2006 (CHMP/BMWP/49348).
16. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. London, European Medicine Evaluation Agency, 2006 (CHMP/BMWP/42832).
17. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Crescenzi T, Fraser B, et al. FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6:43



ISBN 978-92-75-07424-4



9 789275 074244